

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Ludwig - Maximilians - Universität München

Direktor: Professor Dr. med Dietrich von Schweinitz

Kraniosynostosen nach chirurgischer Versorgung: Eine retrospektive Analyse
bezüglich des kosmetischen Outcomes sowie Vergleich cephalometrischer
Messwerte (prä- und postoperativ)

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Felicitas Ferrari-von Klot, geb. von Klot-Heydenfeldt

aus
München
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans- Georg Dietz

Mitberichterstatter Prof. Dr. med. Christoph Schmitz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2019

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung.....	5
II. Zu untersuchende Hypothesen	6
III. Grundlagen	7
III.1. Kraniosynostosen	7
III.2. Entwicklung des Schädels und Physiologie des Schädelwachstums.....	7
III.3. Ätiologie und Pathogenese der Kraniosynostosen.....	10
III.4. Funktionelle Beeinträchtigung	11
IV. Beschreibung der einzelnen Kraniosynostosen	13
IV.1. Der Skaphozephalus.....	13
IV.2. Der Brachyzephalus.....	14
IV.3. Der Trigonozephalus	15
V. Diagnostik der Kraniosynostosen.....	17
VI. Operative Therapie der Kraniosynostosen.....	21
VI.1. Historische Entwicklung der Operationstechniken	21
VI.2. Zeitpunkt der Operation	23
VI.3. Komplikationen	23
VII. Material und Methoden.....	27
VII.1. Methoden zur statistischen Auswertung	32
VIII. Ergebnisse	33
VIII.1. Detaillierte Beschreibung der erhobenen Parameter	34
VIII.1.1. Kopfumfang.....	34
VIII.1.2. Cephalic Index	40
VIII.1.3. Übrige stetige Variablen - Ausschließlich postoperativ erhoben	44
VIII.1.3.1 Schädelbasislänge	46
VIII.1.3.2. Schädelbasisbreite	49
VIII.1.3.3. Cephalic Base Index	51
VIII.1.3.4. Cranial vault asymmetry Index.....	53
VIII.1.3.5.transversale Circumferenz	56
VIII.1.3.6. sagittale Circumferenz	58
VIII.1.3.7.intercanthaler Augenabstand	60
VIII.1.3.8 Hör- und Sehvermögen	63
VIII.1.3.9. Auffälligkeiten bei Neuro- bzw. Viszerokranium und kosmetisches Outcome	64
VIII.1.3.10. Infektionen.....	69

IX. Diskussion.....	70
IX.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	70
IX.1.Diskussion der eigenen Ergebnisse im Kontext internationaler Literatur	71
IX.2. Ausblick	78
X. Zusammenfassung.....	79
Abkürzungsverzeichnis	82
Abbildungsverzeichnis.....	83
Tabellenverzeichnis	85
Literaturverzeichnis.....	86
Danksagung	92

Anhang

1. Perzentilen
2. Eidesstattliche Versicherung

I. Einleitung

Seit Jahrhunderten beschäftigt sich die Wissenschaft mit Unregelmäßigkeiten der menschlichen Schädelform. Bereits im Altertum verformten Zivilisationen absichtlich den Schädel, um Mitglieder ihres Stammes zu kennzeichnen und deren Status in der Gruppe herauszustellen. Eine Zeit lang galt die Theorie der Phrenologie, bei welcher von der Schädelform die Persönlichkeit, die geistigen Eigenschaften und der Charakter eines Menschen abgeleitet wird. Diese Theorie wurde von dem Arzt und Anatom Franz Joseph Gall am Ende des 18. Jahrhunderts aufgestellt. Er machte beispielsweise die Beobachtung, dass Studenten seines Semesters, welche schneller lernen, große, vorquellende Augen haben. Darüber hinaus stellte er fest, dass aggressive Menschen im Vergleich zu friedfertigen Menschen unmittelbar hinter und im Niveau der Ohren einen viel breiteren Kopf hatten (1).

Psychologisch gesehen ruft das Charakteristikum der Schädelform einen bestimmten Affektausdruck hervor.

In unserer Gesellschaft gilt eine Verformung des Schädels jedoch als Stigma. So wirkt eine Schädeldeformität bzw. ein dysformes Gesicht allein schon aus psychosozialen und ästhetischen Gründen denunzierend. Eine oft andersartige, zum Teil abstoßende äußere Erscheinung macht es nicht nur der Umwelt, sondern im Extremfall sogar den leiblichen Eltern, und ab einer gewissen Entwicklungsstufe den Kindern selbst, äußerst schwer, dieses Aussehen anzunehmen (2).

Bei genauer Untersuchung derartiger Schädelveränderungen wurde ein Teil als angeborene pathologische kraniofaziale Verformungen und Fehlbildungen erkannt. Ätiologisch klassifiziert stellen Kraniosynostosen wiederum einen Teil dieser Fehlbildungen dar (3). Darunter versteht man prämatüre knöcherne Verschlüsse einzelner bis mehrerer Schädelnähte. Diese vorzeitigen Synostosierungen bedingen je nach Lokalisation des Nahtverschlusses durch den Expansionsdruck des noch wachsenden Gehirns eine bestimmte Schädeldeformität (2). Um Schädigungen des Gehirns zu vermeiden, Auswirkungen der Schädelverformungen auf das Gesicht entgegenzuwirken und um die Voraussetzung für eine normale Wachstumsentwicklung zu schaffen, sollte im Säuglingsalter eine differenzierte Diagnostik und ggf. die operative Korrektur erfolgen. Diese wird bei bestimmten Kraniosynostosenformen wie dem Brachycephalus, dem Akrocephalus, dem Turricephalus, dem vorderen Plagiocephalus und dem Trigonocephalus durch die Operationstechnik der fronto-orbitalen Mobilisation mit Advancement durchgeführt. Bei den Säuglingen, die im Alter von sechs bis neun Monaten, von der interdisziplinären Arbeitsgruppe Kraniosynostosen der Ludwig-Maximilians-Universität, operiert werden, vor allem an der betroffenen Seite der Nahtsynostose Knochenlücken von bis zu 8 mm Breite belassen. Die Knochen spielen in diesem Alter als hirnwachstumsbegrenzende Faktoren nur noch eine untergeordnete Rolle. Das Gehirnwachstum ist zu dem Zeitpunkt mit 93% weitgehend abgeschlossen.

In der vorliegenden Arbeit sollen die grundlegenden Kenntnisse und die Therapie der Kraniosynostosen erläutert werden. Im Anschluss hieran wird auf die Indikation für die Operation eingegangen.

II. Zu untersuchende Hypothesen

Die Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit soll klären, wie sich der Kopfumfang und der Cephalic Index von prä- zu postoperativ bei Kindern mit prämaternen Nahtsynostosen verändern.

Hypothese 1: Der Cephalic Index eignet sich als Screeningparameter.

Darüber hinaus soll der Kopfumfang postoperativ mit dem der Normalbevölkerung verglichen werden.

Hypothese 2: Der Kopfumfang postoperativ unterscheidet sich von dem der Normalbevölkerung.

Anhand eines Fragebogens und Untersuchungen durch den Augenarzt wurde das Hörvermögen eingeschätzt und das Sehvermögen untersucht.

Hypothese 3: Hör- und Sehvermögen sind bei isolierten Kraniosynostosen nicht beeinträchtigt.

Untersucht wurden zudem diverse Parameter, um zu bewerten, wie symmetrisch der Schädel postoperativ wird.

Hypothese 4: Der Schädel ist postoperativ symmetrisch.

Das kosmetische Resultat soll im Rahmen dieser Arbeit anhand der gemessenen Parameter und Befragung der Eltern evaluiert werden.

Hypothese 5: Die Zufriedenheit der Eltern ist hoch.

Die Notwendigkeit einer prophylaktischen antibiotischen Therapie ist untersucht worden.

Hypothese 6: Eine prophylaktische antibiotische Therapie ist notwendig.

III. Grundlagen

III.1. Kraniosynostosen

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde erstmals festgestellt, dass es zwischen einer Deformität des Schädels und dem vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte einen Zusammenhang gibt.

Der erste Forscher, der sich mit Kraniosynostosen beschäftigte, war Sömmering. Er beschrieb die Struktur der Nähte und lehrte, dass das richtige Zusammenwachsen der Schädelnähte das Zentrum des Schädelwachstums darstellt und dass das vorzeitige Verschließen zu Deformitäten des Schädels führt. Beobachtet hatte er dies speziell bei Kindern mit einer Lambdanahtsynostose (4).

1851 gelang es schließlich Virchow, den Begriff „Kraniosynostose“ zu etablieren. Virchow zeigte, dass ein vorzeitiger Verschluss der Schädelnähte zu einer verminderten Schädelgröße führt. Er prägte in seinem Artikel „Über den Kretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen“ den Begriff der Kraniosynostosen:

„Verschmelzen frühzeitig benachbarte Schädelknochen durch totale Ossifikation der zwischengelagerten Naht durch Synostose, so ist damit ihrem weiteren Wachstum an dieser Stelle eine unübersteigliche Grenze gesetzt. Geschieht dies an vielen Nähten zu gleicher Zeit, so entsteht ein mikrocephaler Schädel. Geschieht es aber nur an einer Naht, so wird der Schädel difform, indem ein Teil zurückbleibt, während die anderen sich vergrößern: partielle Mikrocephalie, Kraniosynostose.“

(Virchow, 1851: 230-271)

Virchow war es auch, der die verschiedenen Schädelformen durch die Lokalisation der erkrankten Naht definierte. Er unterschied den Mikrozephalus, den Dolichozephalus, den Sphenozephalus, den Brachyzephalus, den Plagiozephalus und den Oxyzephalus. Teilweise werden diese Begriffe heute noch verwendet (6).

III.2. Entwicklung des Schädels und Physiologie des Schädelwachstums

Neuro- und Viszerokranium müssen als eine anatomische Entität gesehen werden. Störungen des einen Nahtsystems haben Auswirkungen auf andere Systeme, so dass, davon ausgegangen werden muss, dass das Wachstum von Kalotte und Schädelbasis das Wachstum des Gesichtsschädels in ihrem Wachstum beeinflussen. Eine große Bedeutung kommt dabei der Schädelbasis als verbindender Teil zu. Die Schädelbasis wird im Rahmen der Embryogenese aus einer chondralen Matrix gebildet. Diese entwickelt sich aus axialem Kopfmesoderm und erstreckt sich dann bis in das Neuro- und Viszerokranium. Die Schädelkalotte und der größte Teil des Gesichtsschädels stammen vom phylogenetisch recht alten Dermatokranium ab. Diese werden aber nur bindegewebig präformiert und lediglich über häutige Strukturen - der Dura mater - mit der chondralen Matrix im Bereich der Schädelbasis verbunden. Eine dritte Matrix, die für die Gesamtentwicklung wichtig ist, sind die Weichgewebe und insbesondere die muskuläre Matrix. Die regelrechte Entwicklung dieser Grundsubstanzen, die zu einem Zusammenwirken neurogener, muskulärer und skelettaler Strukturen

führt, bildet die Voraussetzung für eine normale Entwicklung. In der 5. - 6. Embryonalwoche kommt es im Laufe der Entwicklung der chondralen Schädelbasis zu einer Verdichtung des Mesenchyms im Bereich des axialen Kopfmesoderms. Diese mesenchymale Hülle wandelt sich dabei im Bereich der Schädelbasis in ein Blastem um. Die Kalotte behält zunächst ihren häutigen Charakter. Aus diesem Blastem, das sich im Bereich der Schädelbasis entwickelt, wird dann das Chondrokranium. Auf dieser nach oben offenen Knorpelschale ruht das Gehirn. Sie besteht aus 4 Regionen: Trabeculae cranii, Ala orbitalis, Ala temporalis und der Regio occipitalis. In der 6. Embryonalwoche bildet die schon voll ausgebildete Knorpelschale ein primäres Wachstumszentrum. Dies bedeutet, dass die Aktivität der Chondroblasten das weitere Wachstum bewirkt. Dieses Wachstum wird fast ausschließlich von endogenen und kaum von exogenen Faktoren bestimmt. Ab der 7. -8. Schwangerschaftswoche wird durch enchondrale Ossifikation die knorpelige Schale in Knochen umgewandelt (7). Kommt es in diesem frühen Stadium zu einer Störung der enchondralen Ossifikation in der Schädelbasis, führt diese zu einer Reduktion des Wachstums des Chondrokraniums nach ventral. In der Folge kann sich in eine schwere Fehlbildung entwickeln. Dies kann zu einer Dymorphie des Gesichtsschädels mit Hypertelorismus, breiter Nasenwurzel, Orbitae und Exophthalmus führen. Folglich kann es zu einer extremen Rücklage des Oberkiefers und einer Pseudoprogenie mit offenem Biss kommen. Ist die Maxilla in der vertikalen Dimension stark verkürzt, so kann es zu einer extremen Rücklage des Oberkiefers und einer Pseudoprogenie mit offenem Biss kommen. Die Schädelkalotte entwickelt sich aus Knochenschuppen innerhalb der Ektomeninx, welche die äußere Schicht der mesenchymalen Gehirnumhüllung darstellt. In der 7.- 8. Schwangerschaftswoche beginnt die desmale Ossifikation der Schädelkalotte. Zuerst entwickeln sich die Knochenkerne. Unter Vergrößerung der Knocheninseln bildet die Matrix ein äußeres periostales und ein inneres durales Blatt mit bindegewebigen Brücken die diese bilden dann später die Schädelnähte.

Das Wachstum des Gehirnschädels ist das Ergebnis eines Zusammenspiels von örtlich differenzierter Knochenapposition und Knochenresorption sowie dem Auseinanderweichen der Knochenschuppen im Bereich der Nähte unter ständiger Knochenneubildung an ihren Kanten. Der remodelierende Knochenumbau der Dura und das Flächenwachstum an den Nähten werden als gemeinsame Leistung der Dura gesehen. Das Flächenwachstum erlaubt eine rasche Volumenvermehrung des Schädelinhaltes und bildet in der Phase des schnellen Wachstums des Gehirns bis zum 4. Lebensjahr den vorherrschenden Wachstumsmechanismus. Danach jedoch überwiegt das remodelierende Wachstum. Die Suturen bilden keine aktiven Wachstumszonen. Diese stellen ein sekundäres Wachstumszentrum dar, welches überwiegend funktionellen Einflüssen unterliegt. Die membranöse Sutura ist hierbei ein spezialisiertes Periost, in welchem appositionelles Wachstum erfolgt. An der Innenseite kommt es gleichzeitig zur Knochenresorption. Die Suturen wirken dennoch formgestaltend bei der Schädelbildung mit, da das Flächenwachstum des Knochens quer zum Nahtverlauf gerichtet ist. Das Flächenwachstum an der Schädelbasis geht hauptsächlich von den Synchondrosen des Chondrokraniums aus. Experimentelle Befunde sowie klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass sich Schädelbasis und Gesichtsschädel in ihrem Wachstum gegenseitig beeinflussen. Der entscheidende Stimulus für das Wachstum des Neurokraniums geht hierbei vom hydrostatischen Druck des Schädelinhaltes aus. Dieses wurde ebenso durch klinische Beobachtungen und experimentelle Befunde verifiziert, welche eine Anpassung der Schädelform an den Schädelinhalt

bestätigen (7). Ursachen für eine Druckänderung sind vielfältig. Diese können beispielsweise intrakranielle Zysten, konnatale Tumore, oder ein Hydrozephalus sein (8). In den ersten beiden Lebensjahren wächst das Gehirn physiologisch am stärksten. Schon mit 2 Jahren erreicht das Gehirn 80 % des Volumens eines erwachsenen Gehirns. Bei dem Wachstum des Schädels kann es zu altersabhängigen Schwankungen und lokalen Unterschieden kommen, welche dann zu einem komplexen Gestaltwandel des gesamten Schädels führen können .

Auch exogene Faktoren wie Lagerungs- und Schwerkrafteffekte beeinflussen die Schädelform (7).

Für die Entwicklung des Gesichtsschädels ist ebenfalls eine störungsfreie Ausbildung von Knochenkernen in der 7. - 8. Schwangerschaftswoche notwendig.

Als primäres Wachstumszentrum muss die Nasenkapsel mit dem Nasenseptum angesehen werden. Das primäre Wachstumszentrum besitzt ein endogen gesteuertes Wachstum, aufgrund von Chondroblastenteilungen. Dieses vollzieht sich von anterokranial nach kaudal. Darüber hinaus stellt die Muskulatur als Teil der funktionellen Matrix einen weiteren Wachstumsstimulus dar. Die Wachstumsdynamik des Gesichtsschädels läuft fast parallel zu der des übrigen Skelettes. Man kann dabei den bekannten Formwandel bis hin zum Gesicht des Erwachsenenalters sehen. Auch die Gestalt des Neurokraniums ändert sich bis zum 4. Lebensjahr immer wieder. Im Alter von 4 Jahren hat es seine endgültige Form erreicht (7).

Lässt das Wachstum des Gehirns nach, lässt auch die Aktivität der knochenbildenden Matrix nach und die Knochenneubildung verlangsamt sich. So hat man gesehen, dass große operative Kalottendefekte, die nach dem 4. Lebensjahr entstehen, nicht mehr vollständig reossifizieren (9, 10). Die Schädelnähte sind an dieser Entwicklung ebenfalls beteiligt. Man kann die nachlassende Wachstumstätigkeit auch in der zunehmenden Interdigitation sehen. Diese ist bis zum 10. Lebensjahr etwa soweit fortgeschritten, dass keine Nahtdehiszenz mehr eintreten kann, selbst wenn der intrakranielle Druck steigt. Physiologisch erfolgt der Schluss der Suturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Im 2. Lebensjahr ist die Sutura metopica oft bereits verschlossen. Andere Suturen bleiben dahingegen noch längere Zeit offen. Einige können sogar bis zum Erwachsenenalter offenbleiben. Die individuelle Schwankungsbreite ist hierbei jedoch sehr groß. Die physiologische Synostose der Naht erfolgt meist nicht komplett. Sie kann sich auch nur auf einige Abschnitte der Naht beschränken oder nur die Tabula interna betreffen. In der Bildgebung können deswegen die Nähte durchaus noch als offen erscheinen. 1924 fanden die Forscher Todd und Lyon heraus, dass sich einige basale Nähte wohl bis zum Greisenalter nicht verschließen (7).

An den Treffpunkten mehrerer Suturen befinden sich die Fontanellen. Die beiden sphenoidalen und die mastoideale verschließen sich schon bald nach der Geburt. Die okzipitale Fontanelle hingegen bleibt bis zum 6. Lebensmonat offen und die frontale schließt sich in der Regel erst im 2. Lebensjahr (11).

III.3. Ätiologie und Pathogenese der Kraniosynostosen

Für alle Formen der Kraniosynostosen wird heute eine Gesamtinzidenz von 1:2000 bis 1:3000 Geburten angenommen (12). Im Fall der isolierten Synostose der Metopikanaht schwanken die Angaben bzgl. Häufigkeit zwischen 1:2500 bis 1:70000 Lebendgeborenen. Der Großteil isolierter Synostosen der metopischen Schädelnaht ist nicht-syndromalen Ursprungs. Knaben sind häufiger betroffen als Mädchen. Die Angaben in der internationalen Literatur zeigen eine Dominanz des männlichen Geschlechts von 65-85% (13).

Durch den vorzeitigen Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte kommt es zu einer Entwicklungshemmung der Kalotte senkrecht zur befallenen Naht. Gleichzeitig resultiert eine stärkere Ausdehnung in dem Bereich der noch offenen und nicht betroffenen Schädelnähte, sodass es zu den charakteristischen Schädeldysmorphien kommt. Daraus resultiert dann eine Fehlbildung des gesamten Hirn- und Gesichtsschädels. Wie im bereits vorangegangenen Kapitel erläutert, werden Kraniosynostosen meist schon in den ersten Lebensmonaten symptomatisch. Dies ist auf das schnelle Hirnwachstum und den daraus resultierenden Platzmangel zurückzuführen. Durch das Missverhältnis, das zwischen Volumen des Gehirns und der Schädelkapsel entsteht, kommt es zu einer intrakraniellen Drucksteigerung (14).

Man unterscheidet syndromale von nicht - syndromalen, isolierten Kraniosynostosen. Es sind ca. 90 syndromale Kraniosynostosen bekannt (7). Darüber hinaus unterscheidet man sowohl einfache Formen von kombinierten Formen und grenzt eine primär entstandene Fehlbildung von jener ab, die durch eine vorherrschende Krankheit entstanden ist, wie zum Beispiel bei Mukopolysaccharidosen, Schilddrüsenüberfunktion oder Rachitis (15).

Zur Pathogenese existieren unterschiedliche Theorien. Es ist davon auszugehen, dass die Entstehung von Kraniosynostosen das Resultat sehr unterschiedlicher Störungen ist. Sie ist somit multifaktoriell.

1851 / 1852 ging Virchow von einer Erkrankung der Schädelnähte aus, welche er als primäre Wachstumszentren der Schädelkalotte sah. In seinem Buch „Über den Kretinismus namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen“, kann man lesen worauf seine Vermutung basiert: „Eine durch Malaria und Syphilis verursachte Entzündung und Hyperämie im Bereich der Schädelnähte mit nachfolgender Verklebung wurden für den vorzeitigen Verschluss verantwortlich gemacht.“ (Virchow, 1851: 230-271)

Weitere mögliche Ursache der Kraniosynostose sah man in einer Fehlstellung der Schädelbasis mit konsekutivem Zug an der mit den Nähten verbundenen Dura (15).

Heute postuliert man, dass die vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte auf einer erblichen Störung der Chondroblastenteilungsfähigkeit beruht, welche in der knorpeligen Schädelbasis zu finden ist. Diese Störung der Teilungsfähigkeit bewirkt dann eine Wachstumshemmung des Chondrokraniums in ventraler Richtung. Man geht davon aus, dass dieser Prozess bereits in der siebten bis achten Schwangerschaftswoche beginnt. Als Ursachen hierfür wurden Missense - Mutationen der Gene für die Synthese von drei Fibroblasten- Wachstumsfaktor - Rezeptoren (FGFR) und deren Transkriptionsfaktoren (TWIST) auf Chromosom 10 (10q26) gefunden. Diese Mutationen

konnte man beim Crouzon - Syndrom, Pfeiffer - Syndrom, Apert - Syndrom und beim Beare - Stevenson - Cutis - Gyrata - Syndrom nachweisen (14). Die veränderte Expression und Rezeptorbindungsaffinität für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) beeinflusst die Proliferation der Chondroblasten dabei negativ. Das hieraus resultierende ungenügende Wachstum des Chondrokraniums nach ventral hat sowohl zur Folge, dass die desmalen Ossifikationszentren im vorderen Kalottenbereich sich zu langsam voneinander trennen als auch, dass die membranösen Suturen, die zwischen diesen Wachstumszentren liegen, vorzeitig verknöchern. Betroffen sind hauptsächlich die Kranznaht und die vorderen Anteile der Lambdanaht (14).

Diese Schädelanomalien können sich verschieden stark manifestieren. Hier lässt sich beobachten, dass Kraniosynostosen, welche mit weiteren Erkrankungen einhergehen, wie zum Beispiel Syndaktylien, die bei den Akrozephalosyndaktyliesyndromen auftreten können, stärker ausgeprägt sind.

Eva Klopocki et al. fanden im Jahr 2010 im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit an der Charité in Berlin heraus, dass die sogenannte Kraniosynostose vom Philadelphia Typ, gehäuft bei den Familien auftritt, bei welchen sich eine oder mehrere nicht codierende Sequenzen im Gen 2q35 nachweisen ließen (16).

III.4. Funktionelle Beeinträchtigung

Bei den Betroffenen, die aufgrund der Kraniosynostosen Schädeldeformitäten aufweisen oder daran leiden, kann dies zu psychosozialen Störungen unterschiedlichen Ausmaßes führen. Neben diesen psychosozialen Störungen kommt es aber auch zu funktionellen Beeinträchtigungen. Diese funktionellen Beeinträchtigungen sind auf die Wachstumshemmung des Schädels zurückzuführen. Durch diese Wachstumshemmung welche dem erhöhten Expansionsdruck des Gehirns entgegensteht, kann es zu einem intrakraniellen Druckanstieg kommen (15). Als Folge dieser Druckerhöhung kann es zu verschiedensten Beeinträchtigungen kommen. Dies kann zum Teil zu irreversiblen Ausfällen führen.

Der intrakranielle hohe Druck kann beispielsweise zu einer Atrophie des N. Opticus und somit zu Sehstörungen und gar einem kompletten Visusverlust führen. Neben dem schon genannten kann es durch das Hervortreten der Augen zu einer Bulbus - und Hornhautschädigung kommen. Darüber hinaus kann es durch die Atrophie des Gehirns zu mentaler Retardierung kommen. Assoziiert mit dieser kann eine Entwicklungsstörung auftreten. Aus dieser kann sich wiederum eine Entwicklungsverzögerung ergeben. Durch die Einengung des Gehirns kann es auch zu Störungen bei der Liquorzirkulation kommen. Diese Störung kann dann zu einem Hydrozephalus führen. Die zerebrale Durchblutung kann ebenfalls durch erhöhten intrakraniellen Druck beeinträchtigt werden. Eine andere zu nennende funktionelle Beeinträchtigung ist das pathologisch verringerte Mittelgesichtswachstum. Das Wachstum wird in seiner Entwicklung direkt oder indirekt durch die Fehlbildung des Neurokraniums gehemmt (7). Diese Fehlentwicklungen der Zähne, können zu Störungen in der Ernährung und zu Sprachschwierigkeiten führen. Durch die Einengung anatomischer Strukturen kann es zu Atem -, Kau -, und Schluckstörungen kommen. Die Folge davon können

chronische Infekte und Gedeihstörungen sein, bis hin zu körperlicher und geistiger Behinderung sowie den Tod.

Symptome für diese funktionellen Beeinträchtigungen sind Unruhe, Schlafstörungen, Trinkschwäche, Weinen, Erbrechen und, wie oben schon erwähnt, Gedeihstörungen (17).

Bei isolierten Kraniosynostosen sind diese Komplikationen selten. Die Forscher David, Genecov, Camastra et al. wiesen jedoch 1999 in den USA im Rahmen einer PET Untersuchung auch bei isolierten Kraniosynostosen eine Beeinträchtigung der Gehirnfunktion nach (18).

IV. Beschreibung der einzelnen Kraniosynostosen

Es gibt verschiedene Formen von Kraniosynostosen. Dies hängt davon ab, welche Suture vorzeitig verknöchert. Im folgenden Text werde ich die einzelnen Formen der Kraniosynostosen näher erläutern.

IV.1. Der Skaphozephalus

Die häufigste Form der frühzeitigen Verknöcherung ist die der Sagittalnaht. Mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 40 % bis 50% macht sie den größten Teil der vorzeitigen Nahtverknöcherung aus. Sie tritt bei etwa 1: 2000 bis 1:5000 Geburten weltweit auf. Das Verhältnis Mädchen zu Jungen ist 1:4 (19).

Aufgrund der Verknöcherung der Sagittalnaht ist das Breitenwachstum nicht mehr möglich. Dies führt dazu, dass Schädelknochen kompensatorisch an den offenen Koronar- und Lambdanähten in die Länge wächst. Dies hat in morphologischer Sicht einen Kahnschädel zur Folge. Die Schädelform ist lang und schmal, die Stirn ist sehr hoch und erscheint durch Verengung im Bereich der Fossa temporalis birnenförmig. Oft ist ein Knochenwulst im Bereich der Sagittalnaht zu erkennen, bzw. zu tasten. Die Schwere der Fehlbildung variiert stark. Die Sagittalnahtstenose kann isoliert oder mit weiteren Synostosen auftreten (20). Sehr ausgeprägte Fehlbildungen sind schon bei Geburt sichtbar, wobei die Mehrzahl jedoch klinisch weniger deutlich ausgeprägt ist und aufgrund einer möglicherweise späteren Fusion der Suturen entsteht (21). Der Skaphozephalus scheint nicht erblich zu sein, obwohl in der Literatur vereinzelt ein familiäres Auftreten beschrieben wird (7).

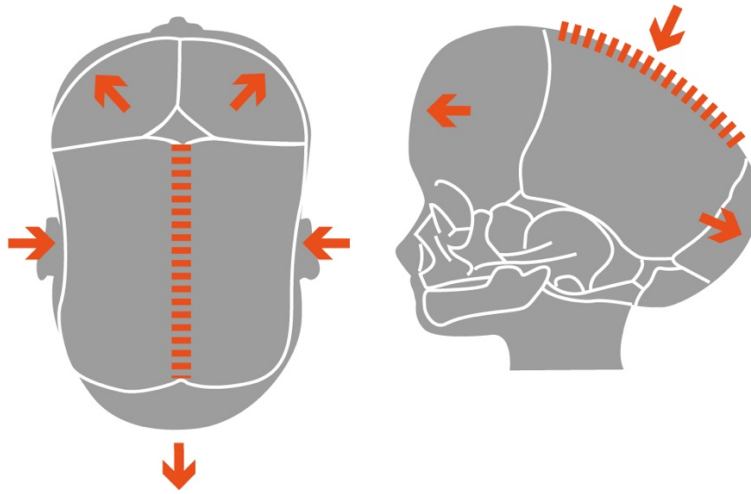


Abb. Nr. 2: schematische Darstellung des Skaphozephalus

IV.2. Der Brachyzecephalus

Der Brachyzecephalus ist das Ergebnis einer prämaternen Fusion einer oder beider Koronarnähte und einer Entwicklungsstörung im Bereich der Schädelbasis. Diese Mitbeteiligung der Basissuturen ist wesentlich für die Ausbildung des Krankheitsbildes. Somit bleibt die Fehlbildung nicht auf das Neurokranium beschränkt, sondern hat erhebliche Auswirkungen auf das Viszerokranium. Seeger u. Gabrielezen (1971) sahen die Hauptursache in der prämaternen Synostose der Sutura sphenofrontalis, Hoffman u. Mohr (1976) beschrieben den Befall der frontoethmoidalen Sutur, und McCarthy et al. (1978) wiesen histologisch den Befall der Sutura sphenozygomatrica nach. Durch asymmetrischen Nahtbefall kann eine plagiozephale Komponente hinzutreten (22). Die Erkrankung ist oftmals bei der Geburt bereits erkennbar. Ein wesentliches Merkmal ist die sagittale Verkürzung des Schädels und der Schädelbasis. Durch die Hemmung im Bereich der Basis kann sich die Kalotte nicht turmschädelartig nach kranial ausdehnen. Kompensatorisch kommt es vielmehr durch den Wachstumsdruck des Gehirns zur Vorwölbung von Stirn- und Temporalregion. Der Kopf erscheint kurz, breit und rund. Über der zurückliegenden Supraorbitalregion wölbt sich die Stirn deutlich nach anterior. Die unterentwickelten Orbitatrichter bewirken eine ausgeprägte Protrusio bulbi auf der betroffenen Seite. Gleichzeitig ist die Glabellaregion auffallend konkav. Darüber hinaus können frontolaterale Einziehungen nachgewiesen werden, die mit einer sichtbaren Vorwölbung der Temporalregion einhergehen und sich im Extremfall als Kleeblattschädel manifestieren. Die Orbitae weichen in der Regel im Sinne eines orbitalen Hypertelorismus auseinander.

Die Maxilla ist hypoplastisch und kann eine Atemwegsstenose mit zum Teil bedrohlichen Folgen hervorrufen. Die gestörte anterokaudale Rotation des Oberkiefers verursacht einen zirkulär offenen Biss, der mit einer Mesiallage des Unterkiefers einhergeht. Aus der dadurch entstehenden Pseudoprogenie kann sich durch mangelnde Verzahnung eine echte Progenie entwickeln. Die frontale Fontanelle schließt sich häufig schon sehr früh. Die meist deutlich ausgeprägte intrakranielle Hypertension, die sich röntgenologisch in Wolkenstrukturen manifestiert, kann neurologische Ausfälle, mentale Retardierung oder Optikusschädigung zur Folge haben (7)

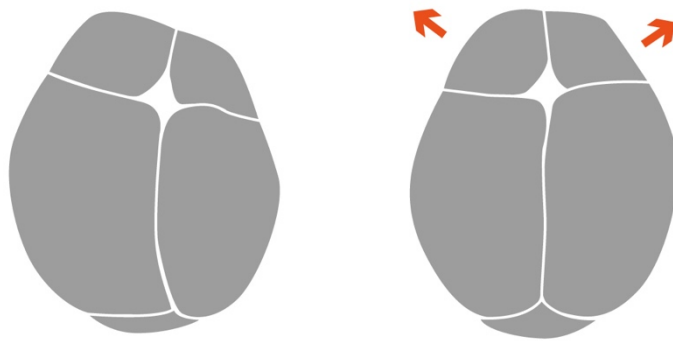


Abb.Nr. 3: Schematische Darstellung des Brachyzephalus

IV.3. Der Trigonozephalus

Der Trigonozephalus wird durch eine vorzeitige Fusion der metopischen Naht verursacht.

Anderson et al. nehmen an, dass bei der Wachstumsstörung das Os ethmoidale eine Rolle spielt (7). Durch vorzeitige Verknöcherung entsteht eine Aufwulstung im Bereich der Stirnmitte, die bei manchen Patienten als deutliche Knochenleiste erkennbar ist. Durch die gleichzeitige Abflachung der frontolateralen Region nimmt das Os frontale im horizontalen Schnitt die Form eines Dreiecks an. Gleichzeitig wird die Stirnwölbung niedriger und die Supraorbitalwülste flachen sich nach lateral ab. Insgesamt erscheint die Stirn schmal und relativ hoch, während sich die Hinterkopfregion verbreitert. Das Krankheitsbild ist oft mit einem Hypotelorismus vergesellschaftet, da das transversale Wachstum der knöchernen Orbitae behindert ist. Dabei liegt die Nasenwurzel im Vergleich zu den hoch stehenden Augen recht tief. Normalerweise entwickeln sich Mittelgesicht und Unterkiefer ungestört (23). Die vordere Schädelbasis weist eine symmetrische Konstriktion und die hintere Schädelbasis eine Verbreiterung auf. Vornehmlich wird die Region des Frontallappens eingeengt. Neurologische Symptome und Funktionsstörungen treten kaum auf (7).

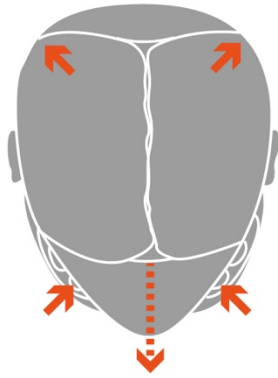


Abb.Nr. 4: Schematische Darstellung des Trigonozephalus

V. Diagnostik der Kraniosynostosen

Das Krankheitsbild der Kraniosynostosen kann eine sehr unterschiedliche klinische Ausprägung aufweisen. Sowohl die Diagnostik als auch die sich anschließende Therapie erfordern die Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams. Teil dieses Teams sind ein Kinderchirurg, ein Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurg, ein Neurochirurg, ein Pädiater, ein Hals-Nasen-Ohren-Arzt, ein Ophthalmologe, ein Anästhesist, ein Handchirurg, ein Radiologe und ein Facharzt der Humangenetik. Der Kinderchirurg koordiniert die Untersuchungen und leitet nach Bestätigung der Diagnose die Therapie ein. Es kommt nicht selten vor, dass die Fehlbildungen zu Beginn so schwach ausgeprägt sind, dass selbst ein erfahrener Pädiater diese erst im Laufe der Untersuchung feststellen kann. Dies kann jedoch irreparable Schäden hervorrufen, da durch diese Unsicherheit bei der Stellung der Diagnose ein operatives Eingreifen verzögert wird. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch wichtig, damit die Therapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eingeleitet werden kann.

Die Familienanamnese ist sehr wichtig. Durch sie kann man Hinweise auf genetische Zusammenhänge bekommen. Bei der pädiatrischen Untersuchung muss man bei Verdacht auf eine Kraniosynostose gezielt nach Symptomen suchen, die Zeichen eines erhöhten Hirndruckes sein können. Neben der Klassifizierung der Fehlbildung muss man assoziierte Fehlbildungen an Wirbelsäule und Extremitäten, kardiopulmonale, gastrointestinale und urogenitale Veränderungen erkennen, um die Erkrankung gegebenenfalls einem Syndrom zuordnen zu können.

Die neuropädiatrische Untersuchung gibt Aufschluss über die psychomotorische Entwicklung des Kindes und dient der Abklärung von Zerebralparesen, Anfällen und Hirnnervenstörungen. Sie sollte auch die Durchführung eines Elektroenzephalogramms beinhalten.

Bei der augenärztlichen Untersuchung können Orbitadystopien, Orbitastenosen, Lidanomalien, Tränenganganomalien und Bulbusmotilitätsstörungen diagnostiziert werden. Eine elementare Untersuchung ist hierbei die Funduskopie. Diese dient dazu ein Papillenödem, welches Zeichen erhöhten Hirndruckes sein kann, rechtzeitig zu erkennen. Die Untersuchung des Visus, Binokularsehens und des Gesichtsfeldes geben Aufschluss über das Ausmaß der Schädigungen die bereits eingetreten sind. Die HNO - Untersuchung beinhaltet die Audiometrie, die Impedanzmessung, die Prüfung der Paukenbelüftung und den Ausschluss assoziierter Fehlbildungen wie Mittelohrdysplasie und Gehörgangsstenose. Durch die HNO - ärztliche endoskopische Untersuchung können Gaumenanomalien untersucht werden und intranasale und nasopharyngeale Stenosen lokalisiert werden. Eventuell kann sich eine logopädische Untersuchung anschließen. Diese wird allerdings bei Säuglingen nicht durchgeführt und gehört daher bei uns im Haus nicht zum diagnostischen Standard. Bei dieser Untersuchung testet man offene und geschlossene Rhinophonie, velopharyngeale Insuffizienzen und andere Veränderungen. Diese geben Aufschluss über die Resonanz und das Volumen des weichen Gaumens.

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist die bildgebende Untersuchung unerlässlich. Sie umfasst grundsätzlich eine Röntgenuntersuchung des Schädels. Eine Computertomographie bzw. eine

Kernspintomographie werden nur dann veranlasst, wenn der Verdacht einer komplexen Fehlbildung besteht. Die Standardaufnahmen beinhalten eine seitliche Schädelaufnahme und eine posterior-anteriore Schädelaufnahme. Eventuelle weitere Röntgenaufnahmen richten sich nach der konkreten Fragestellung. Bei Synostosesyndromen sollte man auch Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Extremitäten berücksichtigen.

Die Röntgennativdiagnostik gibt dabei Aufschluss über die Lokalisation der Synostosen und die Anzahl der Synostosen sowie über das Ausmaß der Schädelfehlbildungen. Gegebenenfalls kann man eine Rhese-Aufnahme des Optikuskanals anschließen. Radiologische Hirndruckzeichen sind Verstärkungen der physiologischen Wolkenzeichnungen und erweiterte Foramina von Emissarien. Die Computertomographie ist ein wesentliches diagnostisches Hilfsmittel. Anhand dieser kann man einen Großteil der diagnostischen Kriterien bei Kraniostenosen erfassen, sobald der Verdacht auf eine komplexe Fehlbildung besteht. Durch die Abbildung der Ventrikelsysteme kann man frühzeitig eine Liquorzirkulationsstörung diagnostizieren. Zugleich können zerebrale Fehlbildungen wie Balkenagenesien und -dysplasien, sekundäre Parenchymläsionen wie Hirninfakte und Hydrozephalus erkannt werden. Durch die 3D-Rekonstruktion ist ein erheblicher Fortschritt in Bezug auf Diagnostik und Operationsplanung erzielt worden. Hierbei wird anhand eines speziellen Computerprogramms der knöcherne Schädel plastisch in 3D wiedergegeben. Dies hat zur Folge, dass man die Fehlbildung präoperativ von allen Seiten betrachten kann. So kann man den Eltern präoperativ schon das Ergebnis darstellen und der Operateur kann dies im Operationssaal umsetzen.

Besonders bei seltenen Fehlbildungen ist das anatomische Substrat mit dieser Methode gut darstell- und evaluierbar. Synostotische Schädelnähte werden dabei als knöcherne Wülste dargestellt. Auch topographische Beziehungen zwischen einzelnen Regionen lassen sich so leichter herstellen.

Eine Magnetresonanztomographie fand früher nur in Einzelfällen Anwendung, beispielsweise bei der Untersuchung von Mittellinienanomalien, Parenchymläsionen und intrakraniellen Herniationen, da die Kinder hierfür eine Narkose benötigen. Der Einsatz von Computertomographie wird jedoch aufgrund der hohen Strahlenbelastung zunehmend kritisch gesehen. Dies führt dazu, dass vor allem bei komplexen Fehlbildungen in den letzten Jahren vermehrt eine Kernspintomographie durchgeführt wird, um intrakranielle Fehlbildungen auszuschließen.

Die Schädelsonographie wird sowohl als Screening - Methode zur grobmorphologischen Beurteilung von Liquorräumen bei intrakraniellen Fehlbildungen, als auch zur Verlaufskontrolle der Ventrikelweite eingesetzt.

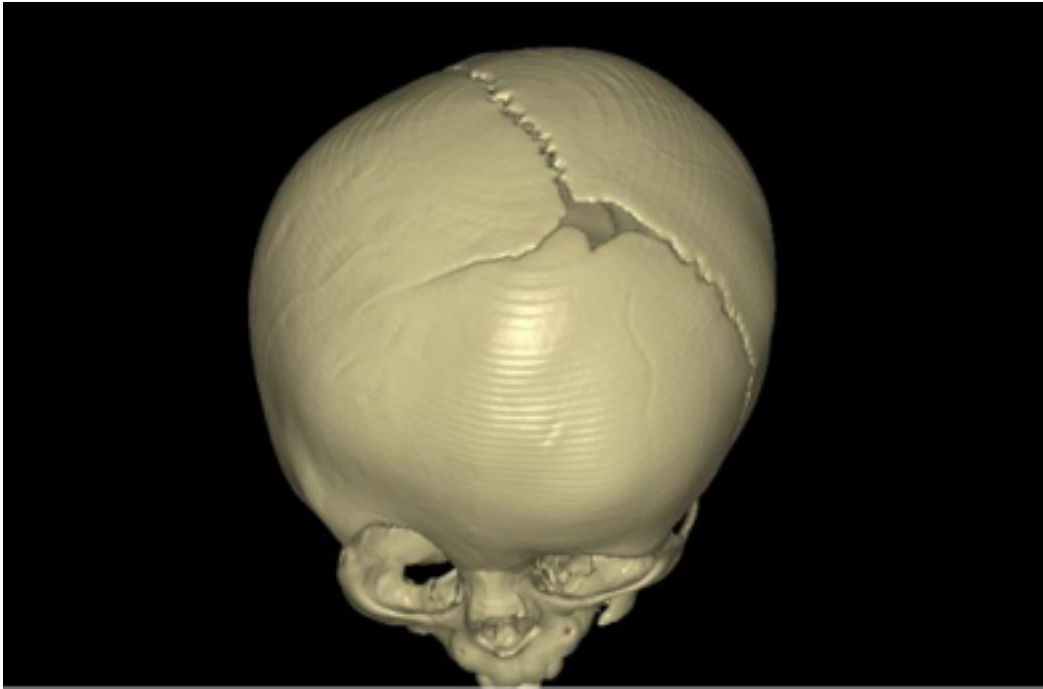
Die Diagnostik bei der Planung verlagernder Eingriffe am Mittelgesicht umfasst das klinische Erscheinungsbild, Fotostataufnahmen und Röntgenbefunde. Die Planung muss besonders die unterschiedliche Richtung des Wachstums von Schädelkalotte und Gesichtsskelett berücksichtigen. Diese wachsen nicht nur zeitlich sehr unterschiedlich, sondern an der Kalotte findet zusätzlich ein appositionelles Wachstum statt, während das Gesichtsskelett eine anterokaudale Rotation erfährt. Montagen von Fernröntgenseitenaufnahme und Fotostataufnahme ermöglichen eine Profilanalyse und Vorhersage.

Bei der Planung tritt mehr und mehr die Planung des Frontalaspekts in den Vordergrund, bis hin zur dreidimensionalen computerassistierten Gesichtsplanung. Mit dieser kann man jedoch versuchen

Teilaspekt des Gesichts zum Beispiel den des Halbprofils zu berücksichtigen.

Auch der Aspekt des von unten oder kranial zu sehen Gesichts versucht man zu berücksichtigen.

Für den operativen Eingriff ist sowohl eine präzise präoperative Diagnostik, als auch eine präzise Planung von großer Bedeutung. Die Prognose des einzelnen Patienten kann so verbessert werden (7).



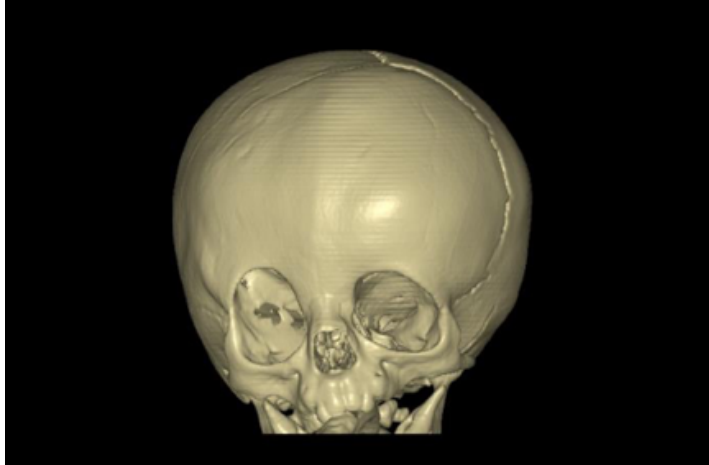


Abb.Nr. 5-8 Fotos sowie Bilder einer 3D Computertomographie einer Patientin mit Pfeiffer Syndrom

VI. Operative Therapie der Kraniosynostosen

Eine absolute Indikation zur Operation besteht bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, Sehnervbeteiligung oder temporären Kopfschmerzen verursacht durch Hitze, oder Anstrengung. Oft findet man diese Symptome bei Patienten die an syndromalen Kraniosynostosen leiden. Kontrovers wird diskutiert, ob man Kinder operieren sollte, um sie vor späterer Verzögerung bei der mentalen Entwicklung zu bewahren. Laut der Studie von Sidotti et al., Renier et al. und Magge et al. haben die nicht operierten Kinder ein schlechteres mentales Outcome (24).

VI.1. Historische Entwicklung der Operationstechniken

Es gibt sehr viele verschiedene Operationstechniken, die in der Literatur beschrieben werden. Diese haben sich im Laufe der Jahrhunderte stetig weiterentwickelt. Erstmals wurde hierzu etwas in der 2.Hälfte des 19. Jahrhunderts geschrieben:

Der amerikanische Chirurg Lane führte 1888 bei einem Kind mit verzögertem Kopfwachstum erstmals eine streifenförmige Krianiektomie durch. Dies erfolgte mit der Intention das vermeintlich eingeengte Gehirn „aus der Schädelkapsel zu befreien“ und ihm zu einem normalen Wachstum zu verhelfen. Dieser Eingriff hatte den Tod des Kindes zur Folge.

Fast gleichzeitig nahm Lannelongue 1890 in Europa die erste Synostoseoperation vor. Er verwechselte jedoch Ursache und Wirkung. Die operierten Kinder litten an einem Mikrozephalus, dem eine völlig andere Pathogenese zugrunde liegt als den Kraniosynostosen. Die lineare Krianiektomie konnte hier deswegen nicht als Therapie eingesetzt werden (7).

Im Jahr 1894 kam es zum völligen Sistieren aller bisherigen operativen Bemühungen, da der amerikanische Pädiater Jacobi in seinem Artikel „non nocere“ den Unterschied zwischen gehemmter Schädelentwicklung und primärer Hirnentwicklungsstörung erstmals darstellte und die bisher durchgeführten Operationen strengstens verurteilte (24).

Erst 30 Jahre später wurde die Hypothese der zu engen Hirnschädelkapsel wieder aufgegriffen. Zunächst durch Mehner im Jahr 1921, welcher eine einfache Exstirpation prämur synostosierter Nähte forderte. Dann 1927 von Faber, 1932 von Bauer und 1943 von Towne. Während Bauer die zirkuläre Krianiotomie als Entlastungsoperation beim Turrisephalus forderte, schlugen Faber und Towne die extensivere Krianiektomie vor.

Mit Rücksicht auf die Wachstumsdynamik des Gehirns im Kindesalter vertraten Faber und Towne auch bereits das Konzept einer prophylaktischen Frühbehandlung und präzisierten als Indikation eine Beeinträchtigung des Sehvermögens. 1927 führten sie erstmals eine lineare Krianiektomie bei einem 6 Monate alten Säugling zur Prophylaxe gegen Erblindung erfolgreich durch (24).

Die einfache lineare Krianiektomie wurde dann von vielen Chirurgen übernommen, führte aber zu unbefriedigenden ästhetischen Resultaten.

Im Jahr 1939 propagierte King die Technik des Morcellements. Bei dieser Technik wurde das Schädeldach in Stücke mit ca. 5 cm Durchmesser zerschnitten und ein Teil des Supraorbitalrandes sowie der vorderen Schädelgrube entfernt.

Da die Dura dem intrakraniellen Druck bei richtiggehendem Wachstum nachgibt, wurde sie bei dem Vorgehen nicht inzidiert. Die Technik des Morcellements sollte es dem ausbreitenden Gehirn ermöglichen, sich gleichmäßig in alle Richtungen auszudehnen. Dadurch wurde sollte eine harmonische Umformung des Schädeldaches erzielt werden. Der Nachteil an dieser Technik lag darin, dass man die Umformung des Schädels nach der Operation nicht direkt kontrollieren konnte, da die Patienten postoperativ einen Kopf-Gipsverband trugen. Dieser sollte dem Schutz und der Formung des Schädels dienen. Darüber hinaus war es nicht möglich das Gesichtswachstum zu beeinflussen. Diese mangelnde postoperative Kontrolle führte dann zum Auftreten von Zonen unregelmäßiger Verkalkung.

1943 propagierte Dandy eine radikale prophylaktische Dekompression durch Bildung großer bilateraler Knochendeckel zur Therapie des Skaphozephalus (25).

1947 schlug Ingraham eine Verbesserung der linearen Kraniektomie vor. Die lineare Kraniektomie sollte durch das Einbringen von Polyethylenfolie an den Knochenkanten nach der Operation verbessert werden. Die Folie sollte die vorzeitige Reossifikation verhindern.

Während der beiden Weltkriege kam es zu weiteren wesentlichen Verbesserungen in der Gesichts- und Kieferchirurgie. Sir Harold Gillies entwickelte dann 1950 eine spezialisierte Methode zur Korrektur und Rekonstruktion von Kiefer- und Gesichtsverletzungen entwickelte. Gillies wandte als erster die Technik zur Korrektur der Gesichtsdeformität bei Morbus Crouzon an.

1967 führte dann die Erweiterung der Methoden von Tessier zu dem Begriff „kraniofaziale Chirurgie“. Tessier kombinierte Techniken der Neurochirurgie mit denen der wiederherstellenden Chirurgie und überschritt somit eine bis dahin immer eingehaltene Grenze zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Mit diesen neuen Ansätzen konzipierte Tessier 1970 zur Therapie von Kraniosynostosen die Tongue - in - groove - Technik (Tessier VI). Er mobilisierte bei erwachsenen Crouzon - und Apert - Patienten nach Osteotomie und Entnahme des frontalen Knochendeckels über den kombiniert intra- und extrakraniellen Zugang den knöchernen Frontoorbitalbogen, das „orbitofrontale bandeau“, und verlagerte dieses Segment dann nach ventral. Die Fixation erfolgte durch laterale temporale Extension im Sinne einer Tongue-in Groove-Verankerung. Die intakte Dura gewährte Schutz vor Infektionen. Dieses Konzept der vollständigen Verlagerung der knöchernen Stirn- und Mittelgesichtsanteile unter aktiver Vergrößerung des intrakraniellen Volumens über den kombinierten Zugang führte zum Durchbruch bei der Therapie der kraniofazialen Dysostosen. Auf seiner Grundidee der vollständigen Verlagerung knöcherner Stirn- und Mittelgesichtsanteile bauen auch die heutigen Operationsverfahren auf (7).

Die Operationstechnik entwickelte sich immer weiter und 1974 vollzog ein Schüler Tessiers, Marchac einen weiteren entscheidenden Schritt, indem er das frontoorbitale Advancement schon im frühen Kindesalter anwandte. Man konnte sehen, dass die Folge des frühen Eingriffes eine Verbesserung der

funktionellen und ästhetischen Ergebnisse war. Die Grundlage der enormen Verbesserung ist die frühzeitige vollständige Osteotomie der Schädelbasis mit Vorverlagerung des gesamten orbitalen Segments. Dadurch erzielt man ein größeres intrakranielles Volumen und eine Abschwächung der Hemmung des Wachstums auf das Mittelgesicht (7).

Bis heute ist die fronto-orbitale Mobilisation die operative Technik der Wahl bei den Kranznaht- und Metopikanaht - Synostosen im Säuglingsalter.

VI.2. Zeitpunkt der Operation

Bereits 1974 fand Marchac, ein Schüler Tessiers heraus, dass auch der Operationszeitpunkt durchaus Einfluss auf die Ergebnisse hat. Eine Studie, die 2002 am Freiburger Universitätsklinikum veröffentlicht wurde, zeigt, dass diese Operationen für alle nonsyndromalen Kraniosynostosen zwischen dem vierten und dem zwölften Lebensmonat durchgeführt werden sollen (6). Dies ermöglicht postoperativ die gewünschten Wachstumseffekte des Gehirns auf den knöchernen Schädel und stoppt die angeführten kompensatorischen Verformungskräfte. Darüber hinaus ist die Operation, die am unreiferen und weichen Schädelknochen vorgenommen wird, leichter durchzuführen. Generell sollte der Operationstermin vor dem zweiten Lebensjahr angestrebt werden. Als idealer Zeitpunkt für die Korrektur des Skaphozephalus gilt der vierte bis siebte Lebensmonat (26). Für den Trigonocephalus ist es der 6. bis 10. Lebensmonat. Die Koronarnahtsynostose sollte ebenfalls zwischen dem sechsten und zehnten Lebensmonat operiert werden.

VI.3. Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate beträgt zwischen 1,3 % und 22% bei diesen operativen Eingriffen (27).

In 7,5% der Fälle treten Infektionen auf (28).

Bei den auftretenden Infektionen handelt es sich um Wundinfektionen. Infektionen, welche eine Spülung und eine Drainage, beziehungsweise umfangreichere weitere therapeutische Maßnahmen notwendig machen, sind selten.

25 % davon führte man auf persistierende Liquorfisteln zurück. Whitaker et al. gaben 1979 einen Verlust von 4,8 % der Knochentransplantate an, meist als Folge einer Infektion. In 3% der Fälle war der Defekt schon so ausgeweitet, dass er klinisch erkennbar war (29). 1975 veröffentlichten Converse et al. eine Studie, welche bei 50 Patienten die Beobachtung einer partiellen Resorption des Os frontale, die im Rahmen eines zweiten Eingriff durch ein Transplantat rekonstruiert werden musste, beinhaltet. Außerdem berichteten sie von 2 frontal lokalisierten Ostitiden, die eine Kürettage des betroffenen Bereichs und eine Revision des darüberliegenden Narbengewebes notwendig machten. 1979 berichteten Murray et al. von 14 größeren und 7 kleineren Transplantatverlusten bei einer Gesamtzahl von 264 Patienten (30).

VI.4. Beschreibung der Operationstechnik - am Beispiel eines Skaphozephalus (osteoklastische Kraniektomie)

Der Patient wird in Rücken - oder Bauchlage auf einem 30° Keilkissen gelagert. So hat man einen freien Blick auf die gesamte Kalotte vom Stirnbein bis zur Protuberantia occipitalis externa und seitlich zum Tragus der Ohrmuscheln auf beiden Seiten. Bei Rückenlage inkliniert man den Kopf und dieser wird durch das Gelkissen dann in aufrechter Position gehalten. So ist der freie Ausblick gewährleistet. In Bauchlage wird der Kopf in den Nacken gebeugt. Eine optimale Sicherung von Endotrachealtubus ist Voraussetzung und es muss darauf geachtet werden, dass die Halsgefäße, die für die Zirkulation des Gehirns verantwortlich sind, gesichert sind. Die Inzision der Galea wird hinter der Koronarnaht von einem Tragus zum anderen durchgeführt. Zur Blutstillung versieht man die Hautränder mit Klammern. Die Galea wird dann in frontaler und okzipitaler Richtung abgeschoben und umgekrempelt. Anschließend legt man Knochenstreifenresektionen von je 2 cm Breite rechts und links der verknöcherten Sagittalnaht mit dem Kraniotom an. Die Knochenresektionen sollen frontal über die Koronarnaht und okzipital über die Lambdanaht hinausreichen.

Schematische Darstellung der operativen Vorgehensweise:

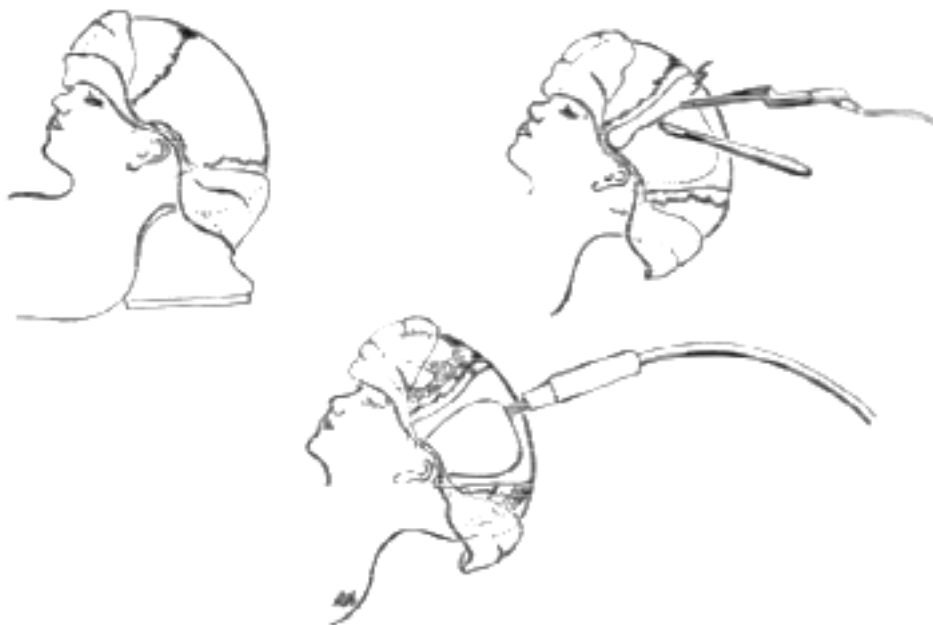


Abb.Nr. 9 Schematische Darstellung der Umformung des Schädels

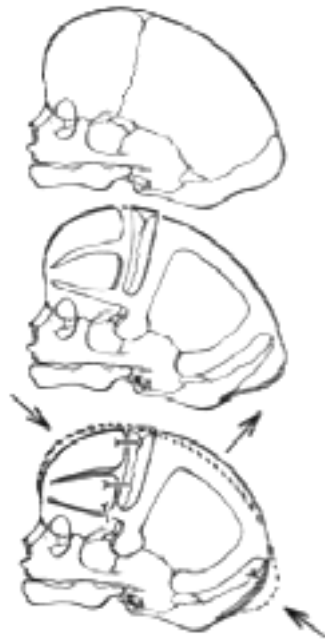


Abb.Nr.10 Schematische Darstellung der operativen Korrektur

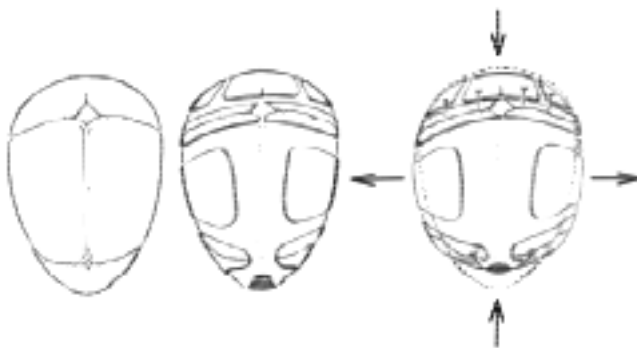


Abb.Nr.11: Schematische Darstellung der operativen Korrektur

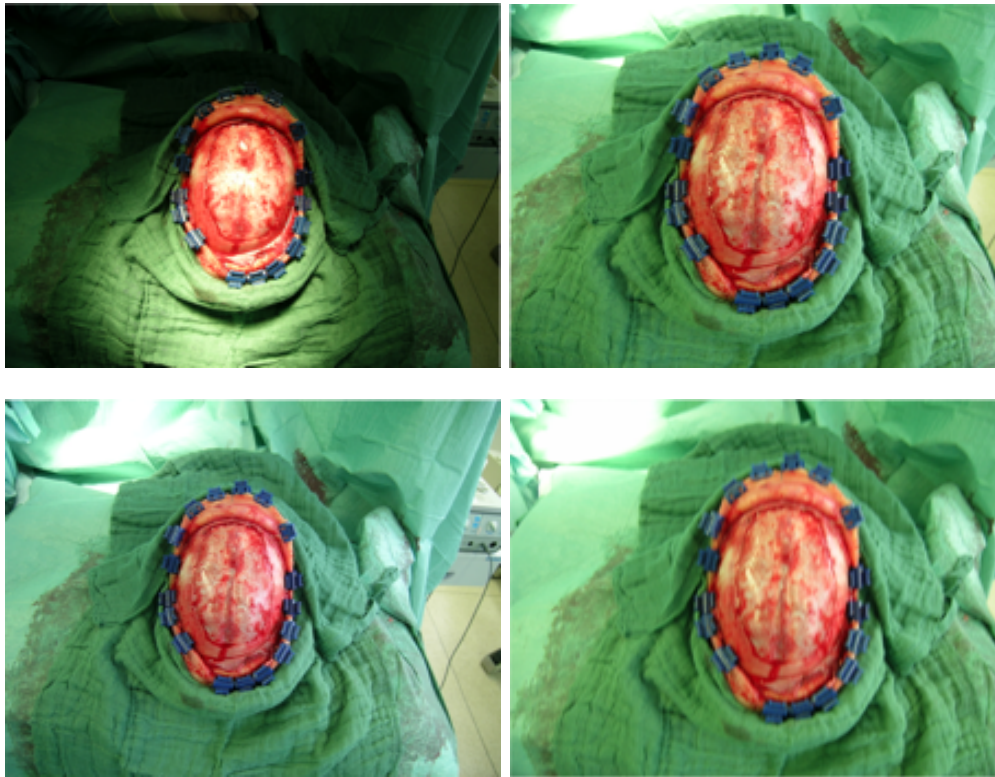


Abb. Nr. 12-15 Fotos intraoperativ aus dem Archiv der kinderchirurgischen Klinik im v. Haunerschen Kinderspital, osteoklastischen Kraniektomie

VII. Material und Methoden

Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurde ein Kollektiv von 48 Patienten mit Kraniosynostosen welche operiert worden sind zusammengestellt. Alle Patienten wurden zwischen 2003 und 2011 in der kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital anfangs unter der Leitung von Herrn OA Dr. H. Lochbihler, später von OA Dr. A. Heger und aktuell unter der Leitung von OA Dr. M. Lehner, operiert. Die komplexen Synostosen wurden im Rahmen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Kraniosynostosen an der LMU in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik im Klinikum Grosshadern unter der Leitung von OÄ Prof. Dr. A. Peraud und der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie unter der Leitung von OA PD Dr. Dr. G.Mast operiert. Um die Patienten standardisiert nach der Operation zu untersuchen und die Eltern zu befragen, haben wir anhand validierter Parameter und Fragen einen Untersuchungsbogen mit Fragebogen entwickelt (Abbildung Nummer 21) (17,31). Anhand dieses Untersuchungsbogens sind die 48 Patienten untersucht und die Eltern zusätzlich befragt worden. Die Untersuchungen fanden 10 Tage nach der Operation, 6 Wochen postoperativ, 3 Monate, und 12 Monate postoperativ statt.

Die hier zur Auswertung verwendeten Daten zeigen ein Spektrum von 2 Jahren bis zu 10 Jahren postoperativ. Nachbeobachtung im Schnitt von 5,81 Jahren.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 6 und 24 Monate alt, im Mittel 6,6 Monate.

Folgende Untersuchungen sind zur Datenerhebung herangezogen worden:

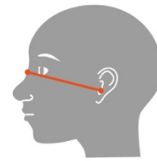
präoperativ:

- klinischen Untersuchungen des Kopfumfanges und des Cephalic Index
- einer augenärztlichen Untersuchung durch niedergelassene Kollegen
- einer entwicklungsneurologischen Untersuchung
- Hörvermögen getestet anhand Befragung der Eltern durch Fragebogen
- radiologisch anhand einer Sonographie und Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels durch die kinderradiologische Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl Schneider.
- radiologisch bei komplexen Fehlbildungen zusätzlich anhand einer 3D Computertomographie ebenfalls durch die kinderradiologische Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl Schneider.
- eine standardisierte Fotodokumentation in vier Ebenen

postoperativ:

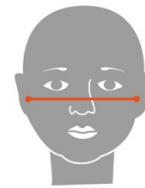
- klinische Untersuchung von Kopfumfang
- Cephalic Index

$CI = SB / SL$



- Schädelbasislänge (Nasion zu Tragion)

Abb. Nr. 16

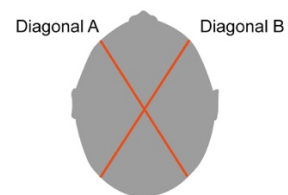


- Schädelbasisbreite (Abstand zw. den beiden Traguspunkten)

Abb.Nr 17

- Cephalic Base Index

$$\text{CBI} = \text{SBL} / \text{SBB}$$



- Cranial vault Asymmetry Index

$$\text{CVAI} = \frac{|A-B| \times 100}{A \text{ or } B}$$

Abb.Nr. 18



- Transversale Circumferenz (Abstand zw. den Ohrwurzeln)

Abb.Nr.19



Abb.Nr.20

- Sagittale Circumferenz (von Nasion zu Opisthocranium)
- mittlere Gesichtshöhe
- untere Gesichtshöhe
- intercanthaler Augenabstand rechts und links
- augenärztliche Kontrolluntersuchungen im Abstand von einem Jahr
- einer entwicklungsneurologischen Untersuchung
- Hörvermögen getestet anhand Befragung der Eltern durch Fragebogen
- Fotoaufnahmen in regelmäßigen Abständen
- zur Beurteilung von Auswirkung der Kraniosynostose auf das Viszero- und Neurokranium, wurden auch die vordere und hintere Fontanelle jeweils abgetastet, sowie die Naht auf Wulstung untersucht
- Ebenso untersucht worden sind Einziehungen im Bereich der Schädelknochen sowie ein frontales oder occipitales bossing.
- Der Orbitabefund wurde ebenfalls detailliert erhoben, d.h. ihre Form sollte genau beschrieben werden
- der Abstand beider Orbitae zueinander, die Lage des Bulbus in der Orbita und die Lidspaltenstellung erfasst werden
- Erfassung des kosmetischen Ergebnisses anhand der Befragung der Eltern
- Ebenso untersucht worden ist das Risiko einer Infektion durch die Operation

Die erhobenen Messwerte wurden auf dem Untersuchungs- und Fragebogen (Abbildung Nr. 21) festgehalten. Ebenso wurden die Antworten der Eltern bezüglich ihrer Zufriedenheit auf diesem dokumentiert.

Kraniospinale Kinderchirurgie
Campus Innenstadt
Dr. von Haunersches Kinderspital
Leitung: Dr. M. Lehner

Untersuchungsbogen

Name, Vorname: _____

Geb.Datum: _____

OP-Datum: _____

Alter zu OP Zeitpunkt: _____

Art der Kraniosynostose: _____

Art der OP: _____

Befund Neurocranium:

Nähte irregulär geschlossen ja ☐ nein ☐ gewulstet? ja ☐ nein ☐

wenn ja, welche ? _____

Schädellücken ja ☐ nein ☐ wenn ja, wo?

vordere Fontanelle offen ☐ oder geschlossen ☐

abnorm Groß ja ☐ nein ☐

hintere Fontanelle offen ☐ geschlossen ☐ abnorm Groß ☐

Einziehung/en ja ☐ nein ☐ wenn ja, wo?

Vorwölbung ja ☐ nein ☐ wenn ja, wo? _____

frontal bossing ja ☐ nein ☐ auffälliger Haaransatz ja ☐ nein ☐

Befund Viscerocranium:

1.Orbita:

Orbitaldystopie li ☐ re ☐ supraorbital abgeflacht li ☐ re ☐

infraorbital abgeflacht li ☐ re ☐

Hypertelorismus ☐ Hypotelorismus ☐

Protrusio bulbi li ☐ re ☐

Amblyopie li ☐ re ☐

Doppelbilder li ☐ re ☐

2.übriges Viscerocranium:

Mittelgesichtshypoplasie ja ☐ nein ☐ mandibul. Retrognathie ja ☐ nein ☐

Gesichtsskoliose ja ☐ nein ☐ hoher Gaumen ja ☐ nein ☐

Störung der Kau- ☐ Sprach- ☐ Schluckfunktion ☐

Ohrdeformität ja ☐ nein ☐ Schwerhörigkeit li ☐ re ☐

Spaltbildung ja ☐ nein ☐ auffäl. Zahnstatus ja ☐ nein ☐

Messwerte:

1.max. Schädellänge (Glabella - Opisthocranion) _____

2.max. Schädelbreite (Eurion - Eurion) _____

3.Cephalic-Index (Schädelbreite/Schädellänge) _____

4.Schädelbreite frontotemporal (Frontotemporal - Frontotemporal) _____

5.Schädelbasisbreite (Tragion - Tragion) _____

6.Schädelbasislänge (Nasion - Tragion) li _____ re _____

7.Cephalic Base Index (Schädelbasisbreite/Schädelbasislänge) _____

8.transversale Circumferenz (Ohrwurzel - Ohrwurzel) _____

9.sagittale Circumferenz (Nasion - Opisthocranion) _____

10.mittlere Gesichtshöhe (Nasion - Subnasale) _____

11.untere Gesichtshöhe (Subnasale - Menton) _____

12.Kopfumfang _____

13.intercanthaler Augenabstand (Endocanthion - Endocanthion) _____

14.Cranial Vault Asymmetry Index _____

kosmetisches Ergebnis:

zufrieden ☐

mäßig zufrieden ☐

nicht zufrieden ☐ Begründung:

VII.1. Methoden zur statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Edition 22.

Für die Untersuchung unserer Daten verwendeten wir nach Prüfung durch einen Statistiker hauptsächlich Berechnungen der deskriptiven Statistik. Zunächst betrachteten wir die Geschlechterverteilung, sowie die Aufteilung der Patienten je nach Art der Kraniosynostose. Beides berechneten wir über Häufigkeiten. Das Alter unserer Patienten betrachteten wir im Hinblick auf den Mittelwert, die Standardabweichung und Extremwerte. Zum Vergleich des Kopfumfanges unserer Patienten mit dem der in der Normalbevölkerung entsprechenden verwendeten wir standardisierte Perzentilen (Anhang XI.1.).

Der Fragebogen wurde standardisiert ausgewertet. Bezüglich des kosmetischen Ergebnisses konnten die Eltern zwischen zufrieden, mäßig zufrieden und nicht zufrieden wählen.

Zur Berechnung der Ergebnisse verwendet wurden der Kolmogorov-Smirnov Test, der Shapiro- Wilk Test, der t-Test für verbundene Stichproben, der Einstichproben t-Test, das Bootsrapprofahren und der Mann- Whitney- U- Test verwendet.

Der p-Wert, welcher bei allen statistischen Tests berechnet wird, stellt eben das Risiko dar, einen Fehler erster Art zu begehen und muss kleiner als α sein, damit man von einem signifikanten Ergebnis sprechen kann. Wenn dies der Fall ist, hat man es mit einem statistisch nachweisbaren Effekt bzw. Gruppenunterschied zu tun. α sollte 0,05 sein und wird als Signifikanzniveau bezeichnet (32).

VIII. Ergebnisse

Untersucht worden sind 40 männliche Patienten und 8 weibliche Patientinnen.

27 Patienten litten an einem Skaphozephalus, 12 Patienten hatten einen Trigonocephalus, und 7 Patienten mit Koronarnahtsynostose wurden operativ versorgt. Außerdem wurde eine Patientin mit Frontalnahtsynostose bei Valproatembryopathie und eine Patientin mit Apert Syndrom operiert.

Die in dieser Arbeit statistisch ausgewerteten Parameter sind:

prä- und postoperativ:

- Kopfumfang
- Cephalic Index (Schädellänge/ Schädelbreite)

Postoperativ:

- Breite und Länge der Schädelbasis mit dem dazugehörigen Index (Cephalic Base Index)
- transversale Circumferenz
- sagittale Circumferenz
- maximale Circumferenz
- Cranial Vault asymmetry Index
- intercanthale Augenabstand rechts und links
- das Hörvermögen
- das Sehvermögen
- Auffälligkeiten in Neuro- oder Viszerokranium
- kosmetische Ergebnis.
- Außerdem wurde die Frage nach Doppelbildern und Kopfschmerzen als ein klinisches Zeichen für Hirndruck ausgewertet.
- Auswertung der Infektionsrate

Bei Kopfumfang und Cephalic Index wurden die präoperativen mit den postoperativen Messergebnissen verglichen. Für diese beiden Parameter erfolgte außerdem eine Aufteilung in die einzelnen Kraniosynostosen, auf welche sonst wegen der zu geringen Fallzahl verzichtet wurde.

Der Kopfumfang wurde zudem anhand von Perzentilen (Anhang XI.1.) mit dem der Normalbevölkerung verglichen.

Die Patienten wurden für die Auswertung in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: 2-4 Jahre postoperativ, n= 20

Gruppe 2: 5-7 Jahre postoperativ, n= 13

Gruppe 3: 8-10 Jahre postoperativ, n= 15

Auf eine Aufteilung in männlich und weiblich wurde bei der zu geringen Fallzahl in der gesamten Auswertung verzichtet.

VIII.1. Detaillierte Beschreibung der erhobenen Parameter

VIII.1.1. Kopfumfang

Bei der Auswertung der Daten des Kopfumfanges verglichen wir die präoperativ erhobenen Werte mit den postoperativen Messwerten. Die Daten aller 48 Patienten waren hierzu auswertbar. Aufgeteilt wurden die Patienten abhängig von Zeitpunkt der Messung im Abstand zur Operation in 3 Gruppen. Zur Auswertung wurde zunächst anhand eines Shapiro-Tests geprüft, ob bei den Daten eine Normalverteilung vorliegt. Bei Vorliegen dieser wurde dann ein t-Test verbundener Stichproben durchgeführt. Man kann in allen 3 Gruppen (Gruppe 1: 2-4 Jahre postoperativ, Gruppe 2: 5-7 Jahre postoperativ und Gruppe 3: 8-10 Jahre postoperativ) einen deutlichen Unterschied erkennen zwischen dem Kopfumfang prä- und postoperativ. Postoperativ ist in allen Gruppen deutliche eine Zunahme zu erkennen. Der durchschnittliche Kopfumfang liegt in Gruppe 1 präoperativ bei 41,2 cm postoperativ bei 50,2 cm, somit steigt dieser um 9 cm. In Gruppe 2 ist der durchschnittlich ermittelte Wert vor der Operation 41,5 cm, der nach der Operation 51,5 cm, hier steigt der Kopfumfang postoperativ also um 10 cm. In Gruppe 3 beträgt der durchschnittliche präoperativ gemessene Kopfumfang 42,2 cm. Der durchschnittlich postoperativ gemessene Kopfumfang liegt in dieser Gruppe bei 51,7cm. Hieraus berechnen lässt sich ein Anstieg von 9,5 cm. Tabelle 1 a veranschaulicht dies.

Der p-Wert liegt in allen Gruppen unter 0,05 und ist somit signifikant.

Primär haben wir ausschließlich aufgeteilt nach Altersgruppen statistische Auswertungen durchgeführt. Im Anschluss daran dann aufgeteilt nach Art der Kraniosynostosen, um zu überprüfen ob es in den einzelnen Untergruppen bezüglich des Kopfumfanges Veränderungen gibt. Hierbei sieht man in Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ), eine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges für die Patienten mit Trigonocephalus und Skaphocephalus ($p= 0,003$). Bei den Patienten, die an Koronarnahtsynostose litten, konnte durch die Operation keine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges erreicht werden. In Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ) sah man lediglich bei den an Skaphocephalus operierten Patienten eine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges ($p= 0,1$). In Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ) ergab unsere Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Patienten mit der Diagnose Koronarnahtsynostose.

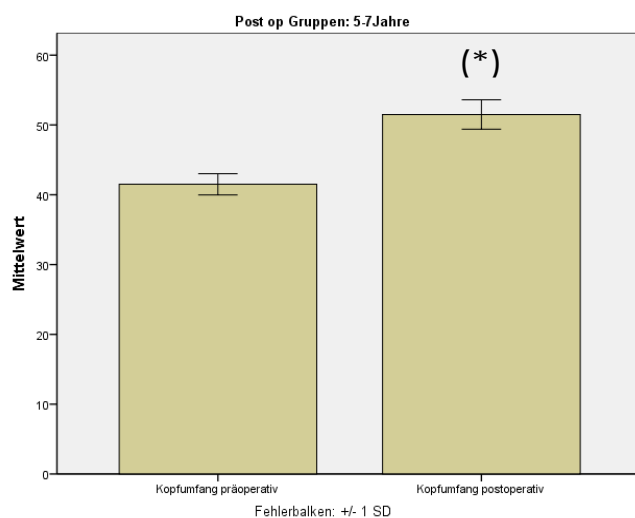
Vergleich präoperativ zu postoperativ

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)

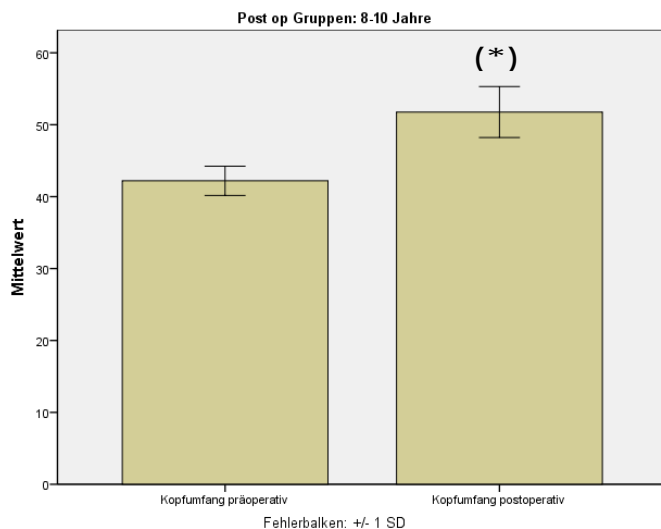


Diag. 1a $n = 20$, der Mittelwert ist der Kopfumfang, gemessen in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Kopfumfang. Mittelwert präoperativ 41,8 cm, Mittelwert postoperativ 50,2 cm. Deutliche Zunahme des Kopfumfanges postoperativ sichtbar, $p < 0,05$.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 1b $n = 13$, der Mittelwert ist der Kopfumfang, gemessen in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Kopfumfang. Mittelwert präoperativ 41,5 cm, Mittelwert postoperativ 51,5 cm. Deutliche Zunahme des Kopfumfanges postoperativ sichtbar, $p < 0,05$.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)

Diag. 1c $n = 15$, der Mittelwert ist der Kopfumfang, gemessen in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Kopfumfang. Mittelwert präoperativ 42,2 cm, Mittelwert postoperativ 51,7 cm. Deutliche Zunahme des Kopfumfanges postoperativ sichtbar, $p = < 0,05$.

Statistik für Stichproben mit paarigen Werten						
Post op Gruppen			Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
2-4 Jahre	Paar 1	Kopfumfang präoperativ	41,1850	20	1,54043	,34445
		Kopfumfang postoperativ	50,2250	20	1,86318	,41662
5-7 Jahre	Paar 1	Kopfumfang präoperativ	41,5000	13	1,52370	,42260
		Kopfumfang postoperativ	51,5000	13	2,10159	,58288
8-10 Jahre	Paar 1	Kopfumfang präoperativ	42,2000	15	2,02978	,52409
		Kopfumfang postoperativ	51,7600	15	3,54860	,91624

Tab.1 Kopfumfang prä- und postoperativ aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen (1, 2 & 3)

Auswertung des Kopfumfanges aufgeteilt nach Art der Kraniosynostosen

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ): In dieser postoperativen Patientengruppe (n=20) kann man bei Patienten mit Skaphozephalus und Trigonocephalus eine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges postoperativ sehen ($p=0,003$ und $p=0,042$). Bei den Patienten mit Koronarnahtsynostose gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Post op Gruppen	Art der Kraniosynostose	Kopfumfang postoperativ - Kopfumfang präoperativ	
2-4 Jahre	.	U	p
		Asymp. Sig. (2-seitig)	
	Skaphozephalus	U	-2,937b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,003
	Trigonocephalus	U	-2,032b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,042
	Koronarnahtsynostose	U	-1,826b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,068
	Syndrom	U	
		Asymp. Sig. (2-seitig)	

Tab.2a Kopfumfang aufgeteilt nach Art der Kraniosynostosen, Gruppe 1

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ): In dieser Beobachtungsgruppe (n= 15) gibt es nur bei den Patienten mit Skaphozephalus einen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf den Kopfumfang ($p=0,005$). Bei den Patienten mit Trigonocephalus und Koronarnahtsynostose gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Post op Gruppen	Art der Kraniosynostose	Kopfumfang postoperativ - Kopfumfang präoperativ	
5-7Jahre	.	U	p =
		Asymp. Sig. (2-seitig)	
	Skaphozephalus	U	-2,807b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,005
	Trigonocephalus	U	-1,342b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,180
	Koronarnahtsynostose	U	
		Asymp. Sig. (2-seitig)	
	Syndrom	U	

Tab.2b Kopfumfang aufgeteilt nach Art der Kraniosynostosen, Gruppe 2

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ): In dieser Gruppe kann für die an Koronarnahtsynostose operierten Patienten ($p=0,1$) kein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Für die anderen Patienten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,028$ und $p=0,043$)

Post op Gruppen	Art der Kraniosynostose	Kopfumfang postoperativ - Kopfumfang präoperativ	
8-10 Jahre	.	U	p =
		Asymp. Sig. (2-seitig)	
	Skaphozephalus	U	-2,201b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,028
	Trigonocephalus	U	-2,023b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,043
	Koronarnahtsynostose	U	-1,604b
		Asymp. Sig. (2-seitig)	,109
	Syndrom	U	
		Asymp. Sig. (2-seitig)	

Tab.2c Kopfumfang aufgeteilt nach Art der Kraniosynostosen, Gruppe 3

Vergleich von Kopfumfang postoperativ mit dem in der Normalbevölkerung

Desweiteren haben wir unsere erhobenen Daten mit den Normwerten des Kopfumfanges verglichen. Die Normwerte haben wir den Perzentilenkurven hierfür entnommen. Die von uns erhobenen Daten wurden mit den Werten der 50. Perzentile der jeweiligen Altersgruppe verglichen.

Für Gruppe 1 ist der Normwert laut RKI Perzentilenkurve (50. Perzentile, 3 Jahre alt männlich) 50,31 cm. Vergleicht man dies mit dem Wert der sich bei unseren Messungen postoperativ als Mittelwert ergibt (50,2 cm) ist dieser nahezu identisch. Ebenso ist es in der Gruppe der 3-14 jährigen, welche aufgrund der kleinen Fallzahlen zusammengefasst worden sind. Hier ist der Normwert (RKI, 3-14 Jahre männlich, durchschnittlicher Wert für den Kopfumfang) 52,98 cm. In unseren Messungen ergab sich ein Mittelwert in den Gruppen 2 & 3 von 51,6 cm. Somit kann für diesen Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Für unsere weiblichen Patienten konnten wir aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Beobachtungsgruppe keine Vergleiche durchführen.

3 Jahre männlich

Hier wurde der Kopfumfang postoperativ mit der altersentsprechenden Normgruppe verglichen. Es kann kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden, da die Mittelwerte der beiden Gruppen nahezu identisch sind.

3-14 Jahre männlich

Auch bei diesem Vergleich in der Altersgruppe der 3-14 jährigen liegt der Mittelwert sehr nahe am Referenzwert weshalb die Unterschiede nicht signifikant sind.

3 Jahre weiblich

Es gibt in der Patientengruppe nur einen weiblichen Patienten, weshalb kein Test durchgeführt werden kann. Bei der Patientin ist der Kopfumfang 49 cm, in der Referenzgruppe 49,2 cm (RKI, 3 Jahre weiblich 50. Perzentile).

3-14 Jahre weiblich

Auch hier ist die Fallzahl zur Berechnung zu klein.

Zusammenfassung der Auswertung***Zusammenfassung der Fallverarbeitung***

			Fälle					
			Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
Post op Gruppen		Geschlecht	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
2-4 Jahre	Kopfumfang postoperativ	männlich	18	100,0%	0	0,0%	18	100,0%
		weiblich	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
5-7 Jahre	Kopfumfang postoperativ	männlich	11	100,0%	0	0,0%	11	100,0%
		weiblich	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
8-10 Jahre	Kopfumfang postoperativ	männlich	11	100,0%	0	0,0%	11	100,0%
		weiblich	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tab. 2d Zusammenfassung der Auswertung. Die weiblichen Patienten sind rosa hinterlegt.

VIII.1.2. Cephalic Index

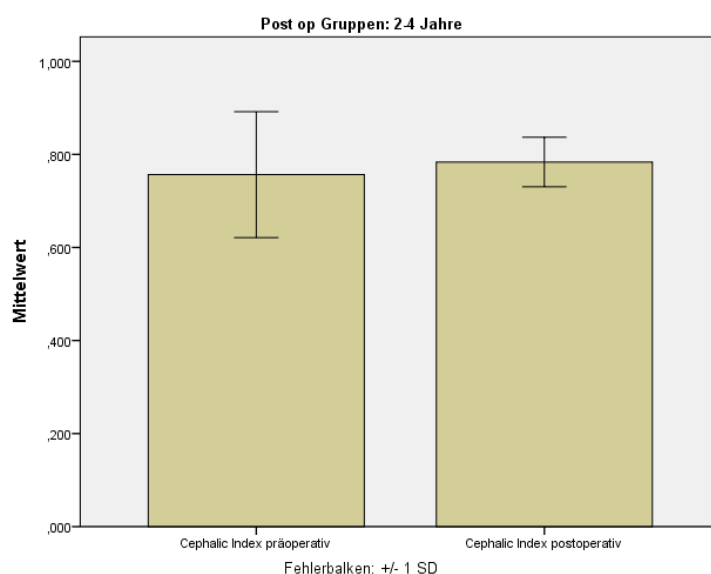
Der Cephalic Index gibt das Verhältnis Schädelbreite (SB) zu Schädellänge (SL) wieder- ein Wert, der unter physiologischen Bedingungen <1 ist, genauer nach Farkas (33) für Mädchen im 1. Lebensjahr bei etwa 0,747 und für Jungen bei etwa 0,757 liegt (17).

$$CI = \frac{SB}{SL}$$

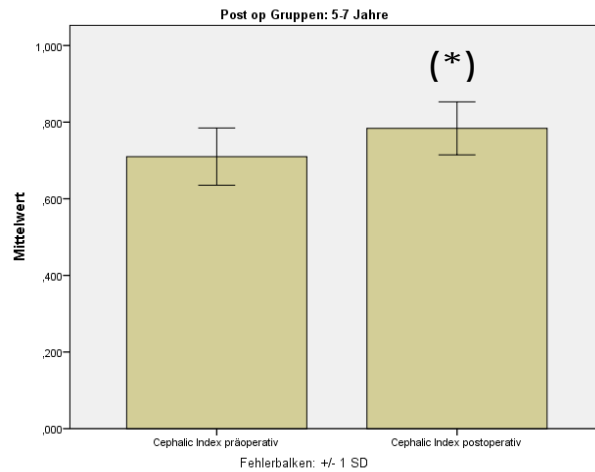
Wir haben hier vorerst das gesamte Kollektiv untersucht:

Vergleich präoperativ zu postoperativ

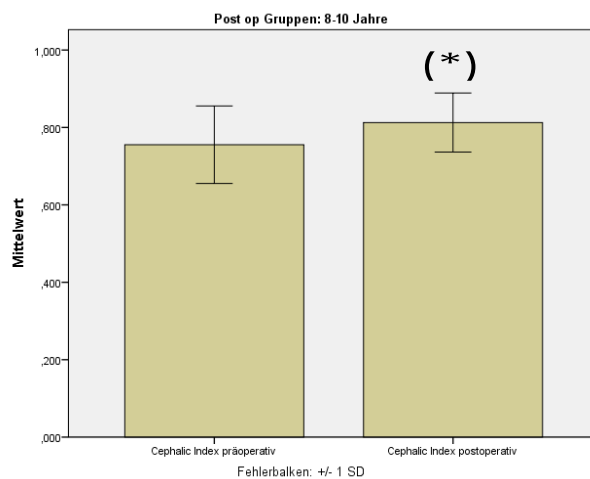
Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



Diag.2a n= 20, Der Mittelwert ist der Cephalic Index, erhoben in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Messwert. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, p= 0,351.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)

Diag. 2b $n=13$, Der Mittelwert ist der Cephalic Index, erhoben in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Messwert. Es ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, $p=0,016$.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)

Diag. 2c $n=15$ Der Mittelwert ist der Cephalic Index, erhoben in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Messwert. Es ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, $p=0,037$.

Bootstrap für Test für Stichproben mit paarigen Werten

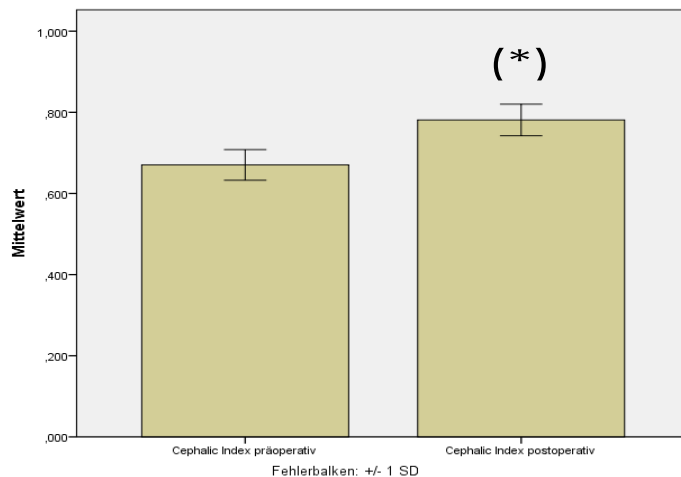
Post op Gruppen			Mittelwert	Bootstrap ^a				
				Verzerrung	Standardfehler	Sig. (2-seitig)	95 % Konfidenzintervall	
							Unterer	Oberer
2-4 Jahre	Paar 1	Cephalic Index präoperativ - Cephalic Index postoperativ	-,027000	-,000927	,027847	,351	-,081000	,025500
5-7 Jahre	Paar 1	Cephalic Index präoperativ - Cephalic Index postoperativ	-,073846	,001234	,020439	,016	-,111519	-,029250
8-10 Jahre	Paar 1	Cephalic Index präoperativ - Cephalic Index postoperativ	-,057333	-,001058	,024940	,037	-,104667	-,007350

Tab.3: Bootstrap Analyse beruhend auf 1000 Bootstrap Stichproben. Die statistisch signifikanten Werte sind farbig hervorgehoben.

In 2 von 3 Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Außerdem haben wir anschließend die erhobenen Daten der Patienten welche an einem Skaphozephalus litten ausgewertet.

Vergleich präoperativ zu postoperativ bei Patienten mit Skaphozephalus



Diag.2d n= 27 Der Mittelwert ist der Cephalic Index, erhoben in cm. Hier aufgetragen ist der prä- und der postoperative Messwert. Es ist ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, $p= 0,001$.

Die Auswertung des Cephalic Index aufgeteilt nach Kraniosynostosen erfolgt bei kleinen Fallzahlen anhand des Wilcoxon Tests. Hier ergibt sich in Gruppe 2 und Gruppe 3 ein statistisch signifikanter Unterschied. In Gruppe 1 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Untersucht man die Veränderungen des Cephalic Index aufgeteilt nach Kraniosynostosen ohne dies in die verschiedenen Altersgruppen zu unterteilen um einen Messfehler aufgrund geringer Fallzahl auszuschließen ergab sich ausschließlich in der Gruppe der an Skaphozephalus operierten Patienten ein statistisch hochsignifikanter Unterschied.

VIII.1.3. Übrige stetige Variablen - Ausschließlich postoperativ erhoben (zunächst tabellarisch dargestellt)

<i>Post op Gruppen</i>			<i>Schädelbasislänge rechts</i>	<i>Schädelbasislänge links</i>	<i>Schädelbasisbreite</i>	<i>Cephalic Base Index</i>	<i>CVAI in Prozent</i>
2-4 Jahre	N	gültig	20	20	20	20	20
		fehlend	1	1	1	1	1
	Mittelwert		8,6850	8,6300	12,18009	1,4100	2,9365
	Median		8,5000	8,5000	12,1000	1,3800	3,0000
	Standardabweichung		,74004	,80204	1,03395	,16203	1,9883
	Minimum		7,50	7,00	10,20	1,15	,00
	Maximum		10,30	10,60	14,00	1,80	6,85
5-7 Jahre	N	gültig	13	13	13	13	13
		fehlend	0	0	0	0	0
	Mittelwert		8,6923	8,5538	11,8000	1,3638	3,5392
	Median		8,5000	8,5000	11,7000	1,3500	1,3000
	Standardabweichung		,62110	,47190	1,07781	,17491	,38840
	Minimum		7,90	8,00	9,90	1,05	,00
	Maximum		10,00	9,50	13,00	1,62	14,20
8-10 Jahre	N	gültig	15	15	15	15	15
		fehlend	0	0	0	0	0
	Mittelwert		9,7267	9,6600	12,133	1,2500	4,1640
	Median		9,8000	9,5000	12,0000	1,2500	3,7000
	Standardabweichung		,91219	,96791	1,15441	,07300	1,9859
	Minimum		8,00	8,00	10,50	1,07	,00
	Maximum		11,30	11,50	14,00	1,38	6,25

Post op Gruppen			Transversale Circumferenz	Sagittale Circumferenz	Mittlere Gesichtshöhe in cm	Untere Gesichtshöhe in cm	Intercanthal Augenabstand rechts	Intercanthal Augenabstand links
2-4 Jahre	N	Gültig	20	20	20	20	20	20
		Fehlend	1	1	1	1	1	1
	Mittelwert		29,230	15,5350	4,5550	5,8850	1,0550	,9750
	Median		29,500	16,1000	4,7000	5,7500	1,0000	,8000
	Standardabweichung		1,6862	1,45540	1,01436	,78625	,54626	,55239
	Minimum		26,00	13,00	3,00	5,00	,20	,30
	Maximum		31,50	17,20	6,30	7,20	2,00	2,00
5-7 Jahre	N	Gültig	13	13	13	13	13	13
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		28,615	15,7538	5,0308	5,5846	1,2615	1,2385
	Median		29,000	15,5000	5,0000	5,5000	1,0000	1,3000
	Standardabweichung		1,9915	1,27450	1,16432	,91547	,70774	,70538
	Minimum		24,50	14,00	3,00	4,00	,50	,50
	Maximum		33,00	18,20	7,40	7,00	2,80	2,80
8-10 Jahre	N	Gültig	15	15	15	15	15	15
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		31,020	16,840	4,2800	5,5333	1,4667	1,4667
	Median		31,000	17,0000	4,0000	5,3000	1,0000	1,0000
	Standardabweichung		1,5279	1,26197	,78577	1,11910	,89576	,99259
	Minimum		28,00	15,00	3,30	4,00	,50	,50
	Maximum		33,00	19,50	6,00	7,20	3,50	4,00

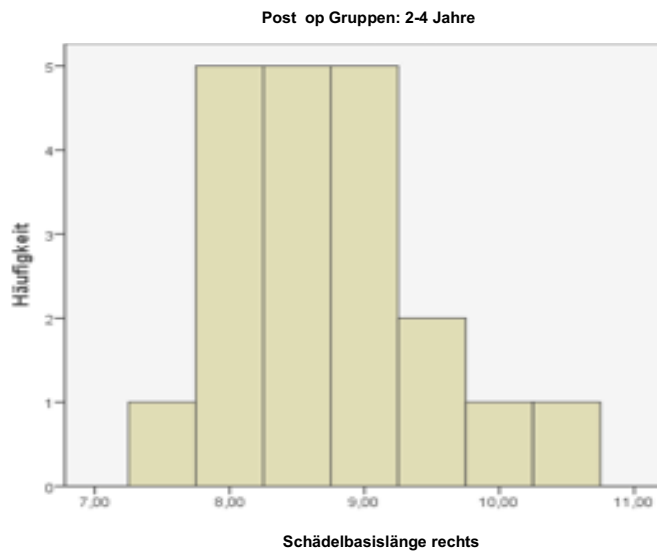
Tab. 4a & b: Tabellarische Darstellung der stetigen Variablen

VIII.1.3.1 Schädelbasislänge

Die Schädelbasislänge ist der Abstand von Nasion zu Trasion auf beiden Seiten und vergleicht man postoperativ in den einzelnen Gruppen die rechte mit der linken Seite, kann man in Gruppe 1 sehen, dass der Mittelwert sich nur um 0,07 cm voneinander unterscheidet, In Gruppe 2 beträgt der Unterschied 0,14 cm, in Gruppe 3 0,07 cm. Insgesamt kann somit von einem symmetrischen Ergebnis ausgegangen werden.

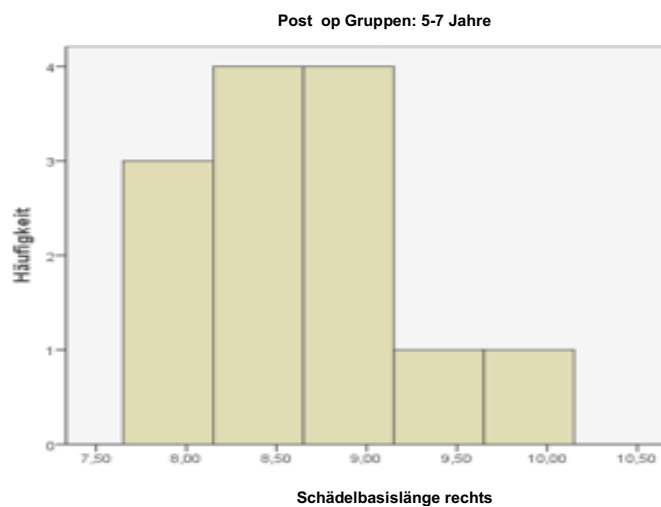
Rechts

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



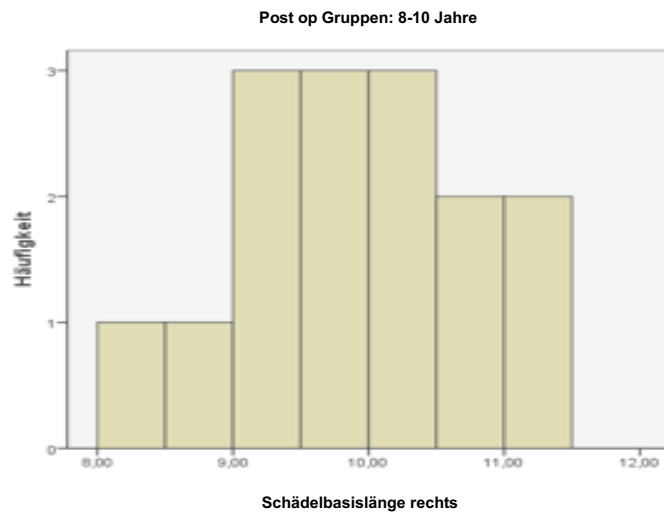
Diag. 3a n= 20, der Mittelwert beträgt 8,69 cm, die Standardabweichung 0,74 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 3b n= 13, der Mittelwert beträgt 8,69 cm, die Standardabweichung 0,621 cm.

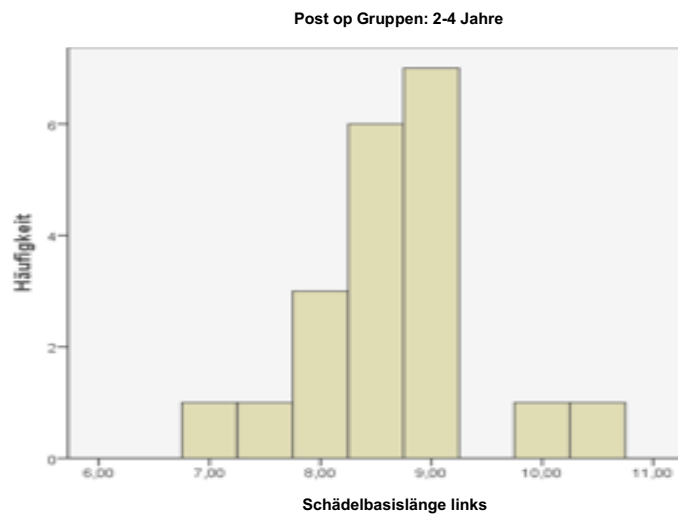
Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



Diag 3c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 9,73 cm, die Standardabweichung 0,912 cm.

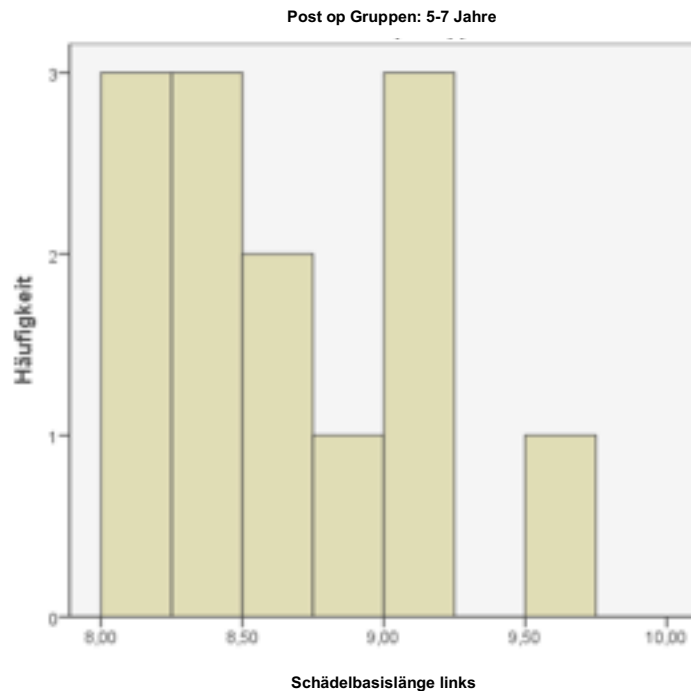
Links

Gruppe1 (2-4 Jahre postoperativ)



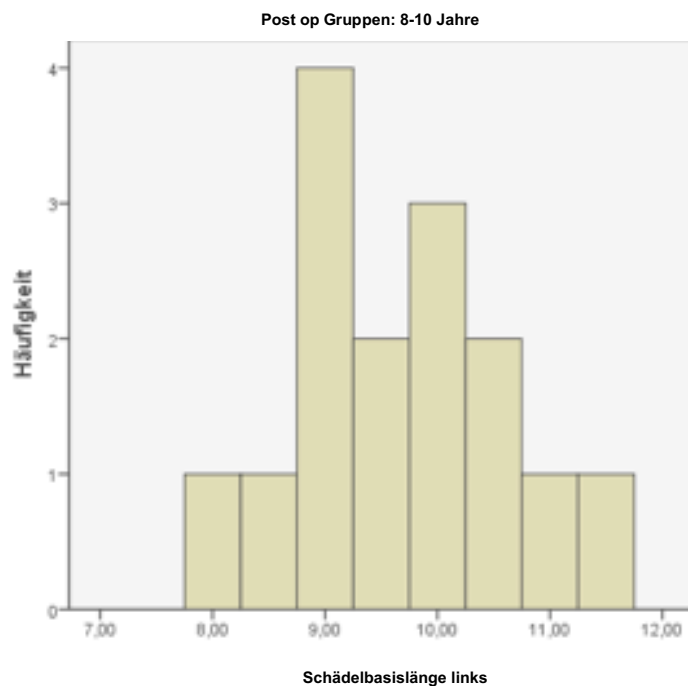
Diag. 4a $n = 20$, der Mittelwert beträgt 8,63 cm, die Standardabweichung 0,802 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 4b $n = 13$, der Mittelwert beträgt 8,55 cm, die Standardabweichung 0,472 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)

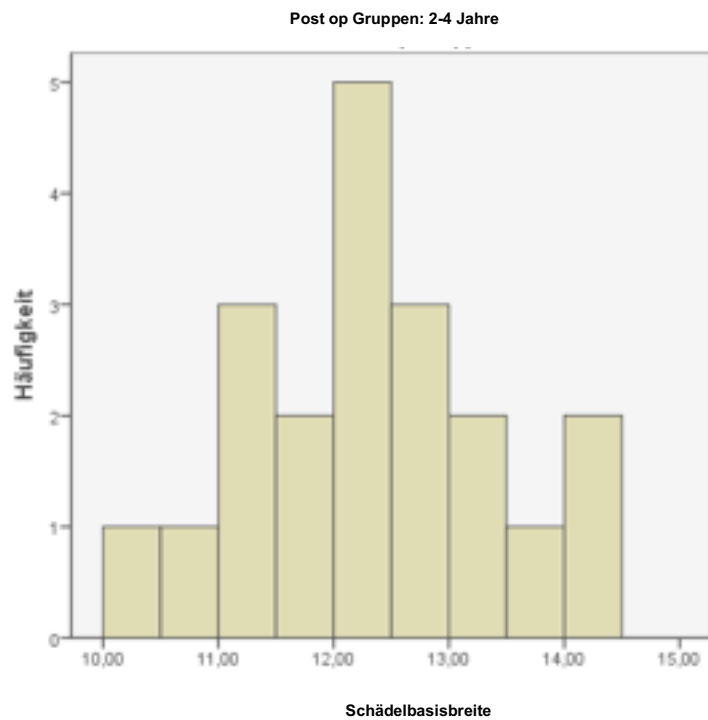


Diag. 4c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 9,66 cm, die Standardabweichung 0,968 cm.

VIII.1.3.2. Schädelbasisbreite

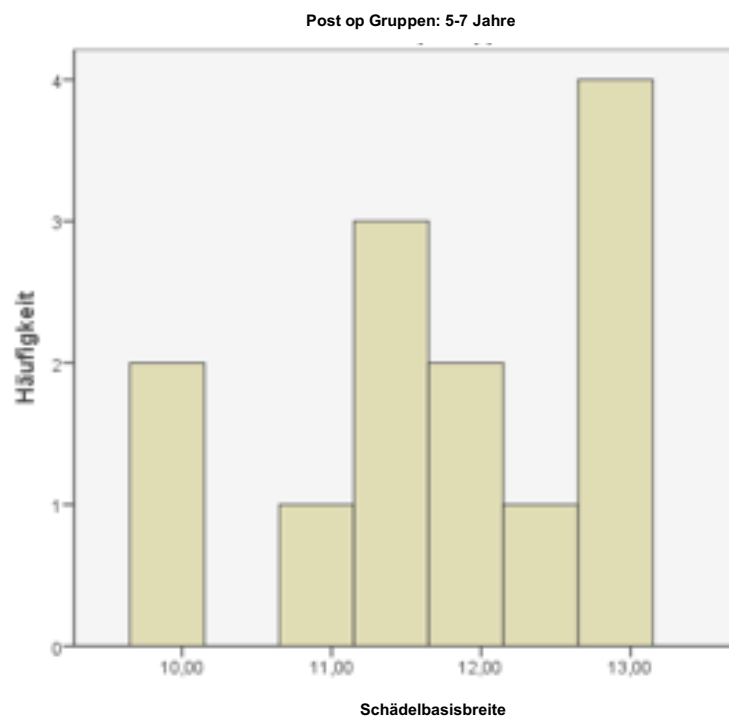
Der Mittelwert der Schädelbasisbreite unterscheidet sich in allen 3 Gruppen kaum, weshalb man davon ausgehen muss, dass dieser Wert konstant bleibt über die Jahre und sich kaum verändert.

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



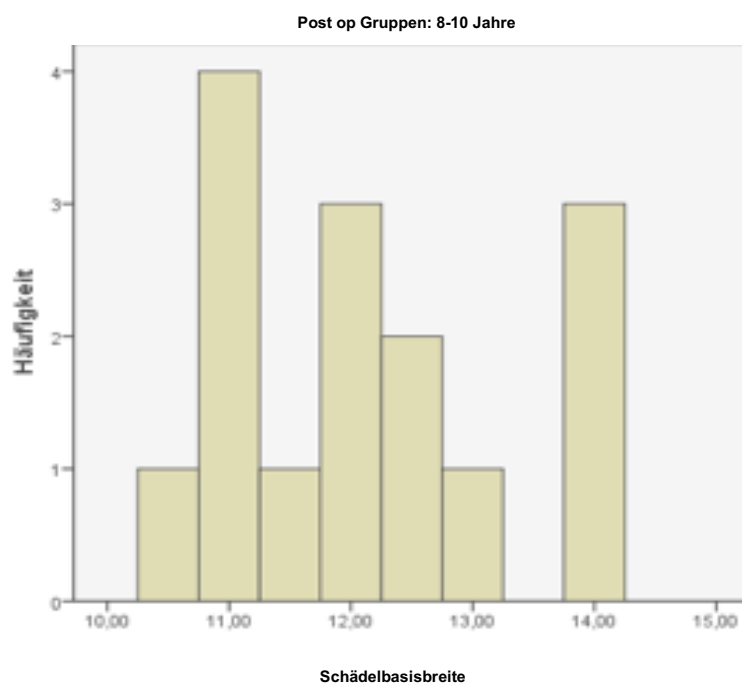
Diag. 5a $n = 20$, der Mittelwert beträgt 12,18 cm, die Standardabweichung 1,034 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 5b $n = 13$, der Mittelwert beträgt 11,50 cm, die Standardabweichung 1,078 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



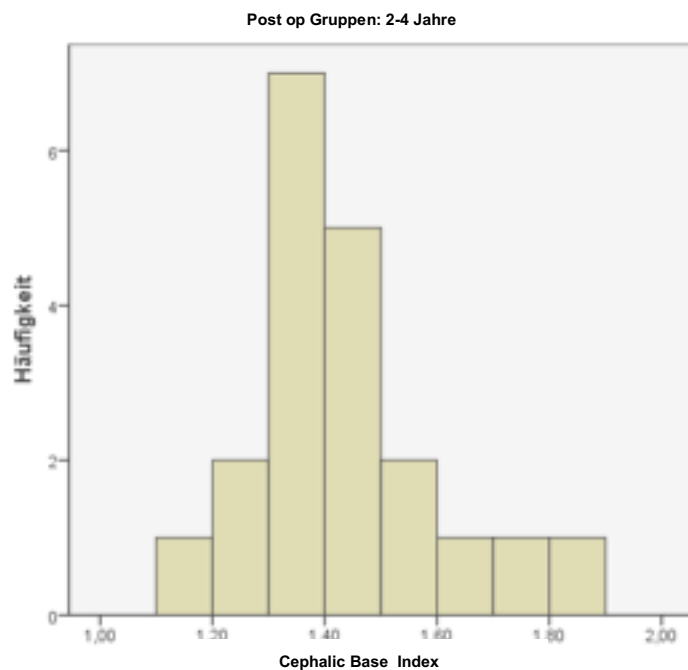
Diag. 5c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 12,11 cm, die Standardabweichung 1,154 cm.

VIII.1.3.3. Cephalic Base Index

Der Cephalic Base Index ist ein Parameter welcher sich aus Schädelbasisbreite und Schädelbasislänge berechnen lässt. Auch dieser ist in allen drei Altersgruppen konstant.

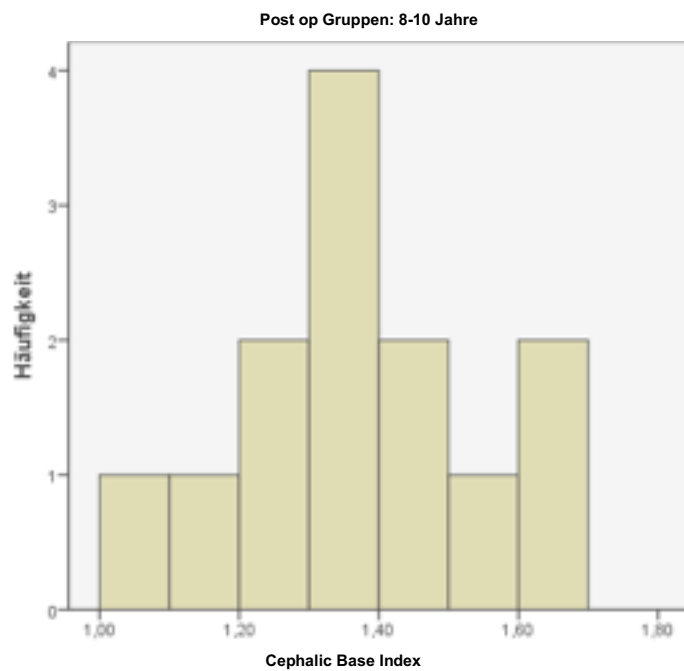
Ein Vergleich zu Werten der Normalbevölkerung ist nicht möglich da es hierzu bisher keine veröffentlichten Daten gibt.

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



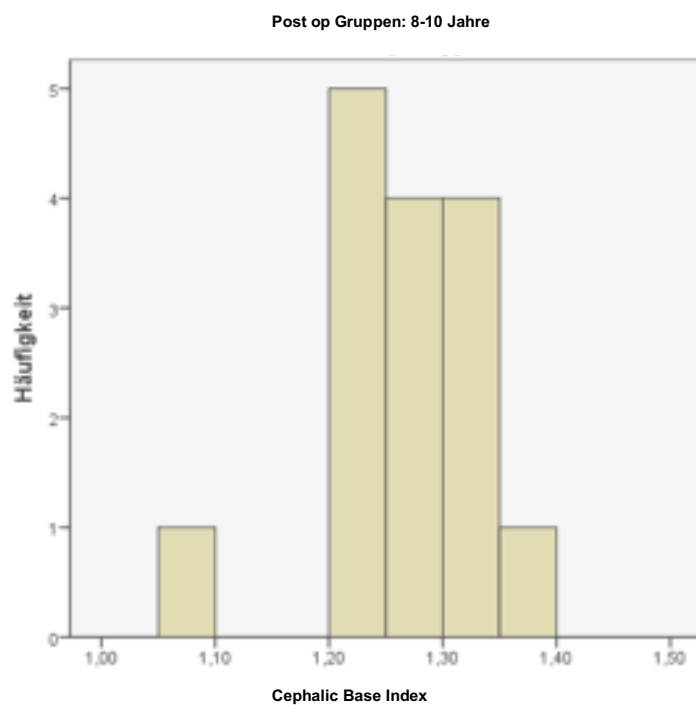
Diag. 6a n= 20, der Mittelwert beträgt 1,41 cm, die Standardabweichung 0,162 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 6b $n = 13$, der Mittelwert beträgt 1,36 cm, die Standardabweichung 0,175 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



Diag. 6c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 1,25 cm, die Standardabweichung 0,73 cm.

VIII.1.3.4. Cranial vault asymmetry Index

Der Cranial vault asymmetry Index berechnet sich anhand dieser Formel:

$$\text{CVAI} = \frac{(A-B) \times 100}{A \text{ o. } B}$$

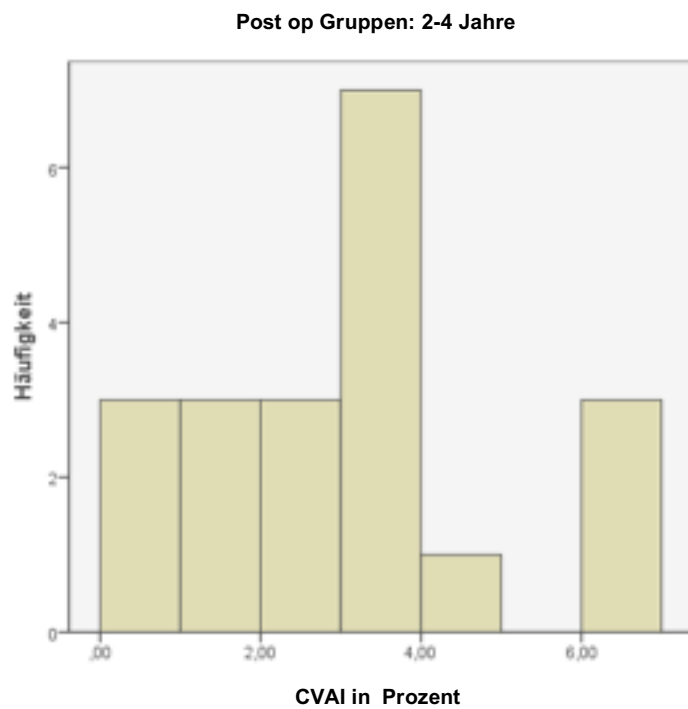
Zur Berechnung dieses Wertes projiziert man 2 Diagonalen auf den knöchernen Schädel, die durch den Kreuzungspunkt von Längs- und Querdurchmesser des Schädels gehen und jeweils um 30 Grad vom Längsdurchmesser des Schädels abweichen. Die Längendifferenz dieser beiden Diagonalen wird durch die größere Diagonalenlänge dividiert. Da die Normalverteilung stets verletzt ist, wird zu Untersuchung das Bootstrapping-Verfahren eingesetzt. Die Auswertung des CVAI ergibt ein hochsignifikantes Ergebnis, also ein Mittelwert der in allen 3 Gruppen deutlich von 1 verschieden ist. Bei einem CVAI von <3,5% (Grad 1) geht man von einer nicht korrekurbedürftigen, symmetrischen Kopfform aus. Ist der CVAI zwischen 3,5% und 6,25% (Grad 2), wird von einer minimalen Asymmetrie in einem posterioren Quadranten ausgegangen. Bei einem CVAI > 6,25% (Grad 3) spricht man von einer mäßig bis schweren Asymmetrie des Hinterkopfes (34).

Gruppe 1: 16 Patienten mit einem CVAI < 3,5%, einen CVAI zwischen 3,5% und 6,25% hat 1 Patient und 3 Patienten haben einen CVAI \geq 6,25%.

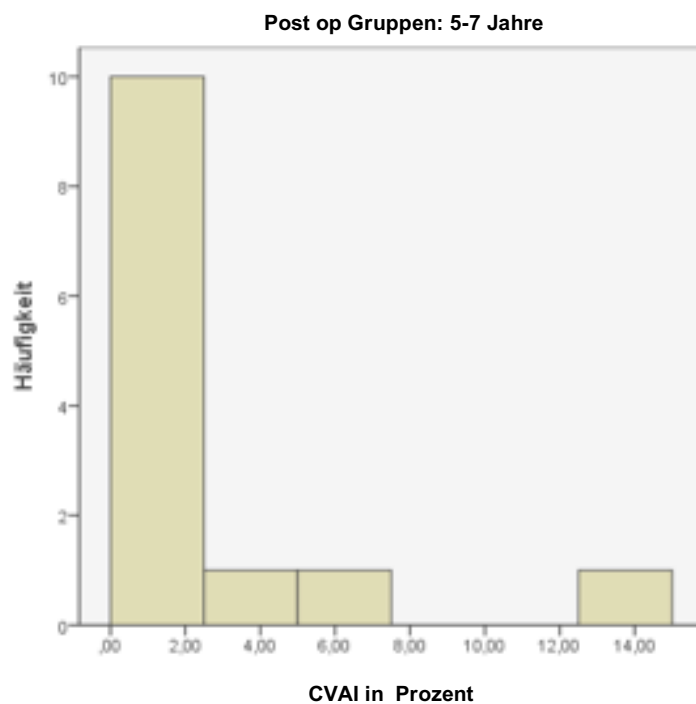
Gruppe 2: 11 Patienten mit einem CVAI < 3,5% und 2 Patienten mit CVAI \geq 6,25%.

Gruppe 3: in dieser Gruppe haben 7 Patienten einen CVAI < 3,5%, 5 Patienten haben einen CVAI zwischen 3,5 % und 6,25% und 3 Patienten haben einen CVAI \geq 6,25%.

In allen 3 Altersgruppen überwiegt deutlich der Cranial vault asymmetry Index von unter 3,5%. Bei diesen Patienten kann man von einer symmetrischen Kopfform ausgehen. Bei lediglich 16% der Patienten besteht eine mäßig bis schwere Asymmetrie des Hinterkopfes. Da sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 3 jeweils 3 Patienten mit CVAI \geq 6,25% sind, kann man nicht davon ausgehen, dass dies im Verlauf ohne erneute Korrektur wachstumsbedingt symmetrischer wird.

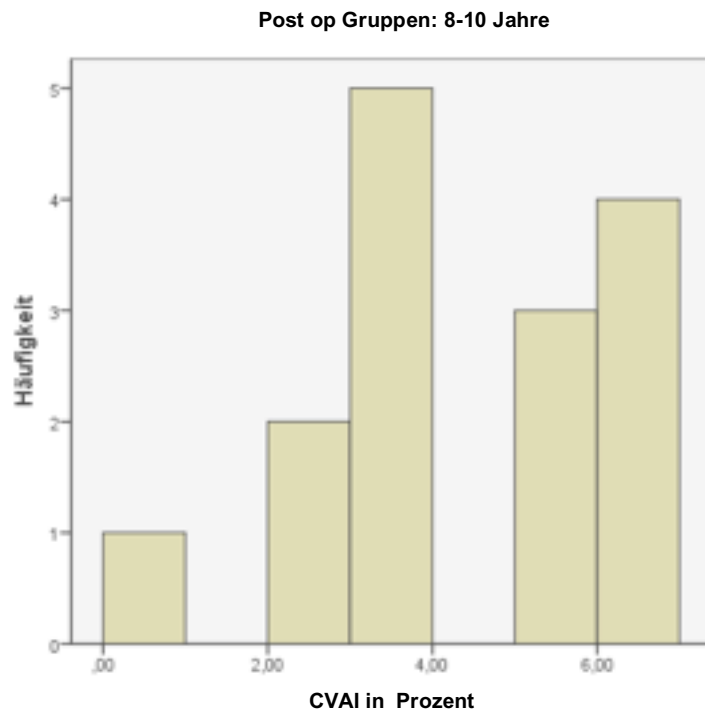
Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)


Diag. 7a n= 20, der Mittelwert beträgt 2,94 %, die Standardabweichung 1,989 %.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)


Diag. 7b n= 13, der Mittelwert beträgt 2,54%, die Standardabweichung 3,884%.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)

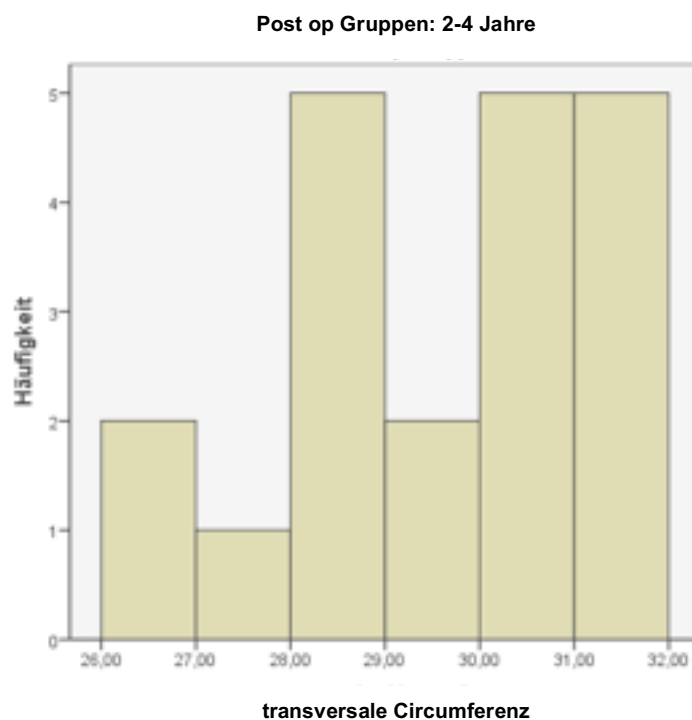


Diag. 7c n= 15, der Mittelwert beträgt 4,16 %, die Standardabweichung 1,906%.

VIII.1.3.5.transversale Circumferenz

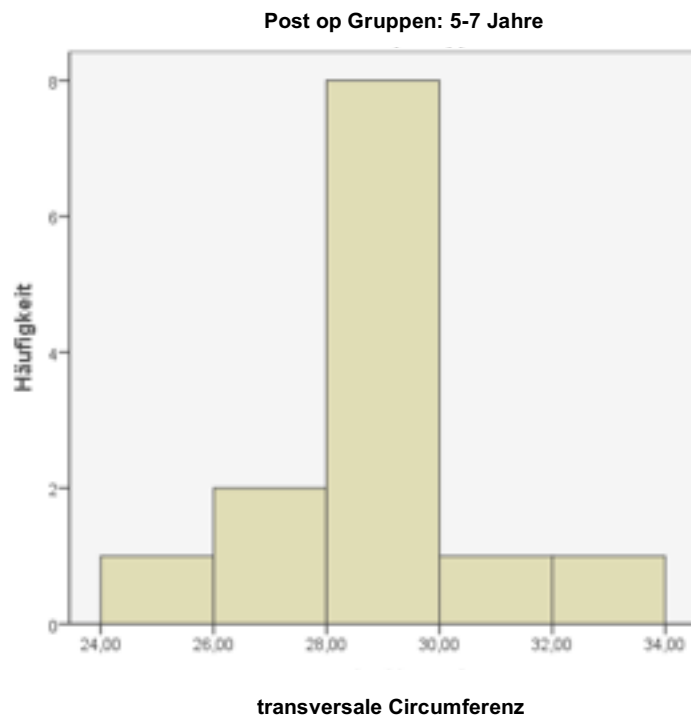
Die transversale Circumferenz beinhaltet die Parameter Schädelbreite und Schädelhöhe. Sie unterscheidet sich in allen 3 Altersgruppen insgesamt um 2,4 cm. Da sie in Gruppe 1 grösser ist als in Gruppe 2 ist davon auszugehen, dass der Effekt unmittelbar postoperativ deutlicher ist, über einen längeren Zeitraum diese aber zunimmt.

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



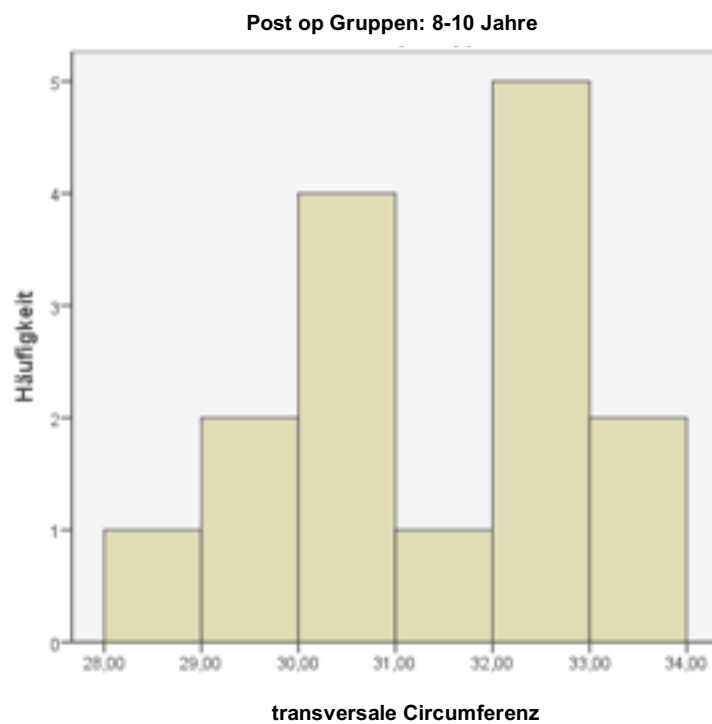
Diag. 8a n= 20, der Mittelwert beträgt 29,23%, die Standardabweichung 1,606%.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 8b $n = 13$, der Mittelwert beträgt 28,62 cm, die Standardabweichung 1,902 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



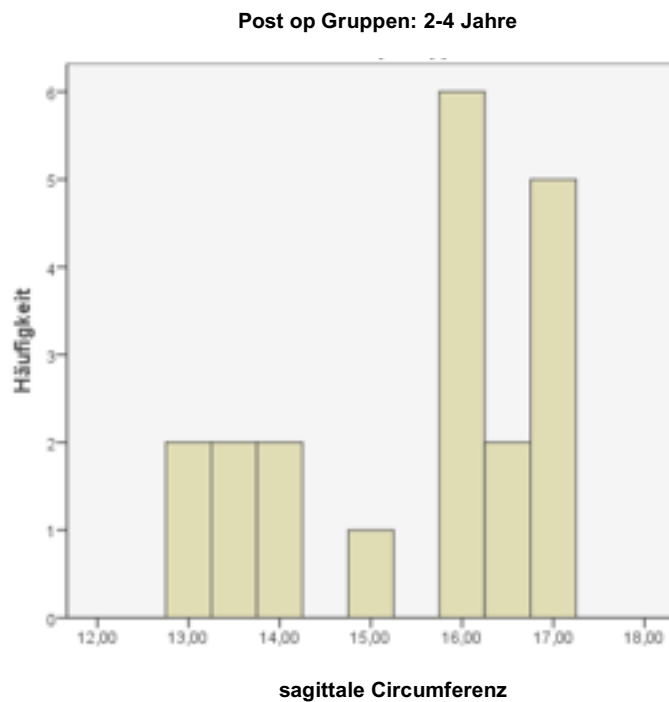
Diag. 8c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 31,02 cm, die Standardabweichung 1,528 cm.

VIII.1.3.6. sagittale Circumferenz

Die sagittale Circumferenz ist ein Maß für Schädelhöhe und Schädellänge. Hier liegt die altersentsprechende Norm zwischen 15 und 20 cm (17).

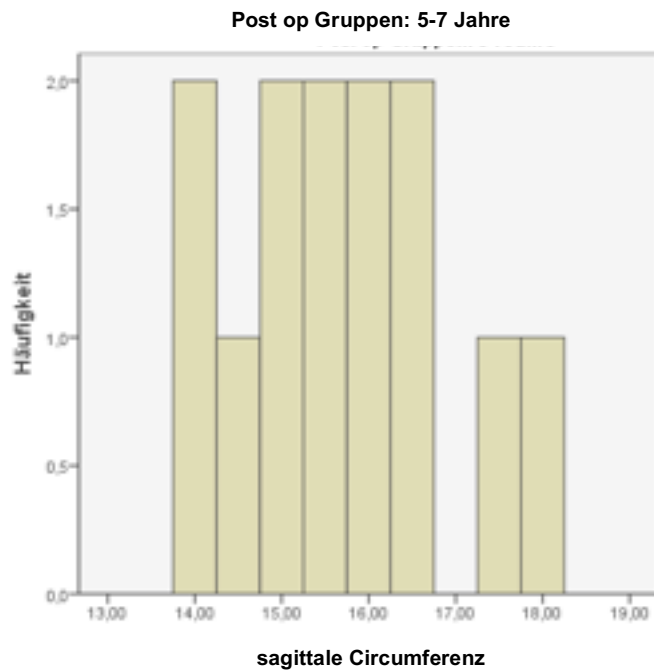
Dies ist in allen drei Gruppen der Fall.

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



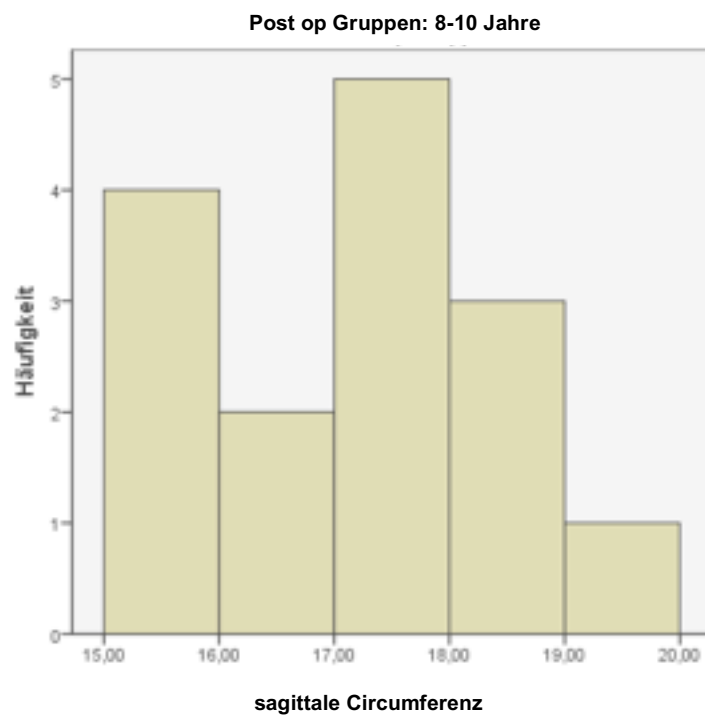
Diag. 9a n= 20, der Mittelwert beträgt 15,54 cm, die Standardabweichung 1,455 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 9b n= 13, der Mittelwert beträgt 15,75 cm, die Standardabweichung 1,275 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



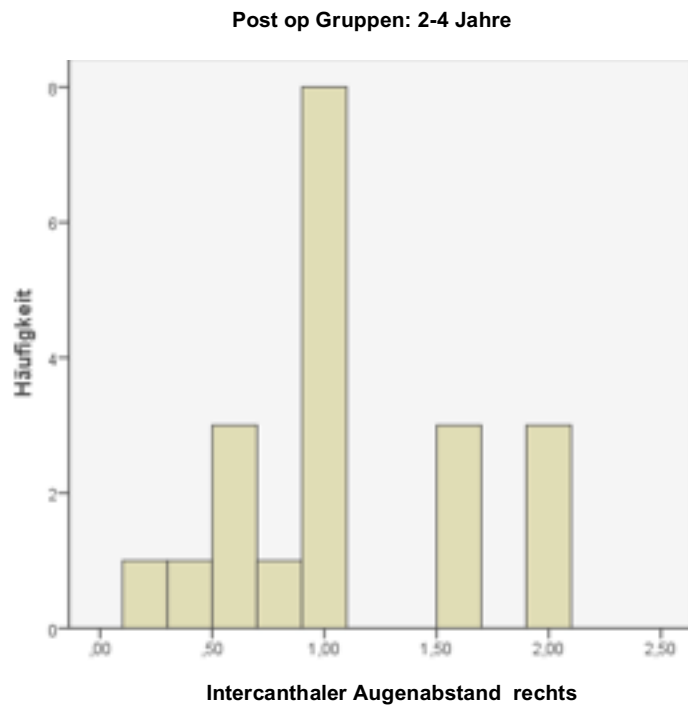
Diag.9c n= 15, der Mittelwert beträgt 16,84 cm, die Standardabweichung 1,262 cm.

VIII.1.3.7.intercanthaler Augenabstand

Vergleicht man die Mittelwerte des intercanthalen Augenabstands rechts mit den Mittelwerten auf der linken Seite sieht man in allen 3 Gruppen eine maximale Differenz von 0,08 cm. Da der grösste Unterschied in Gruppe 1 zu sehen ist, ist davon auszugehen dass sich dies wachstumsbedingt verändert. In Gruppe 2 beträgt der Unterschied noch 0,02 cm und in Gruppe 3 sind die Mittelwerte identisch.

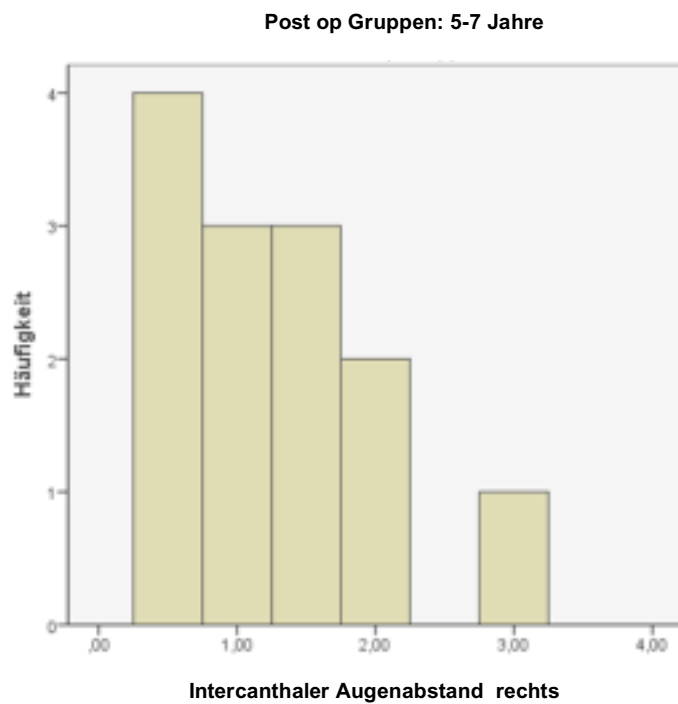
Rechts

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



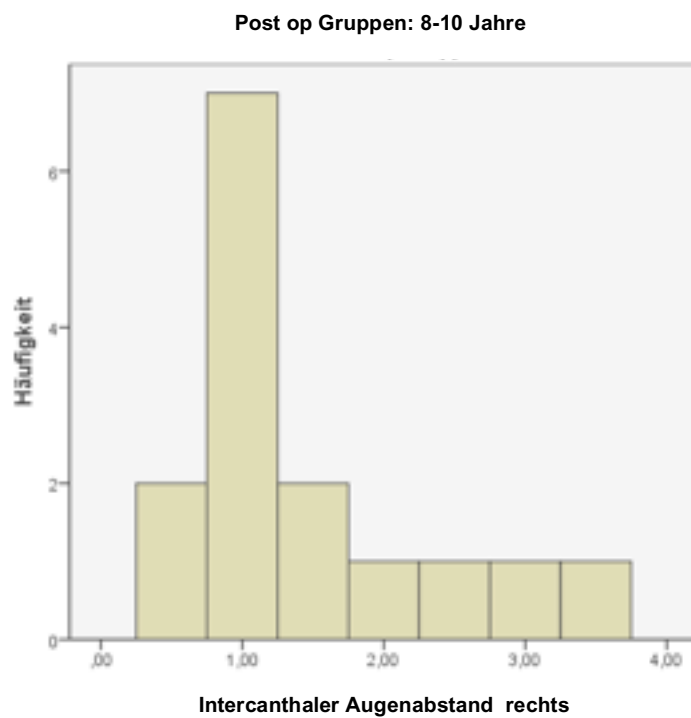
Diag.10a n= 20, der Mittelwert beträgt 1,06 cm, die Standardabweichung 0,546 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 10b $n = 13$, der Mittelwert beträgt 1,26 cm, die Standardabweichung 0,708 cm.

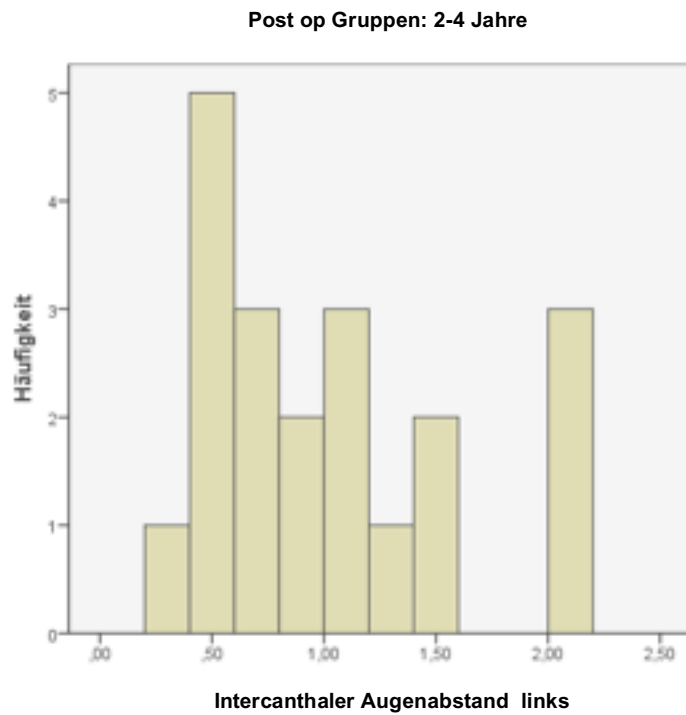
Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



Diag. 10c $n = 15$, der Mittelwert beträgt 1,47 cm, die Standardabweichung 0,896 cm.

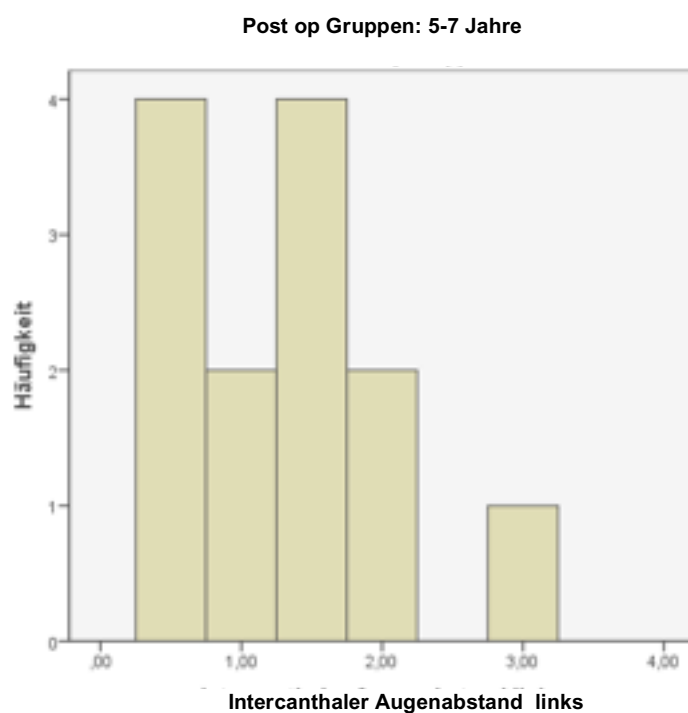
Links:

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)

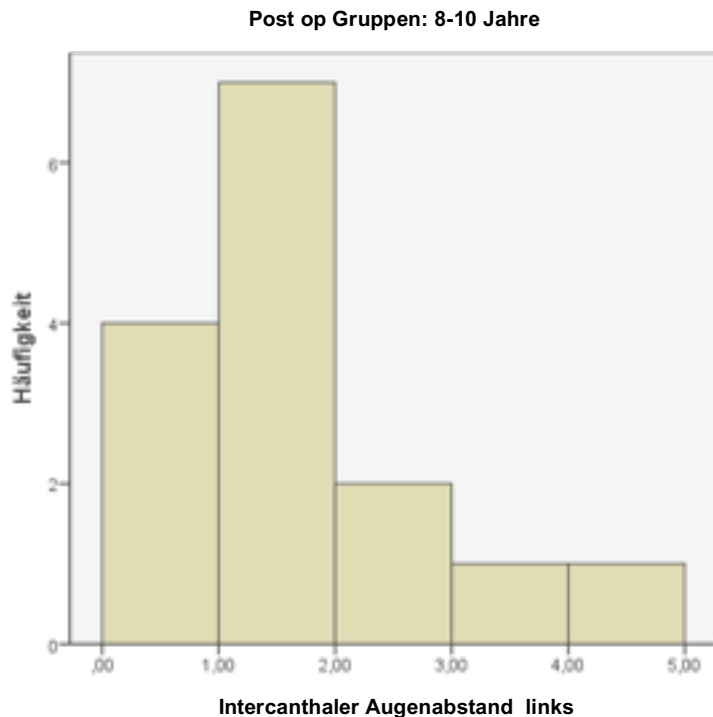


Diag. 11a n = 20, der Mittelwert beträgt 0,98 cm, die Standardabweichung 0,552 cm.

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 11b n = 13, der Mittelwert beträgt 1,24 cm, die Standardabweichung 0,705 cm.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)

Diag. 11c n= 15, der Mittelwert beträgt 1,47 cm, die Standardabweichung 0,993 cm.

VIII.1.3.8 Hör- und Sehvermögen

Das Hörvermögen wurde anhand regelmäßiger Untersuchungen durch den HNO-Arzt verifiziert und ist in allen 3 Gruppen normal. In Gruppe 3 befindet sich ein männlicher Patient welcher unter Einschränkungen des Hörvermögens leidet und aufgrund dessen eine Sprachentwicklungsstörung entwickelt hat. In der durchgeführten Screeninguntersuchung (Messung der otoakustischen Emissionen) am 2. Lebenstag dieses Patienten ergab sich kein pathologischer Befund. Ob diese Beeinträchtigung des Hörvermögens dennoch präoperativ bereits bestand ist unklar, da der Patient im 6. Lebensmonat operiert worden ist und eine aktive Teilnahme an evaluierbaren Untersuchungen nicht möglich gewesen ist.

Das Sehvermögen welches bei Patienten mit Kraniosynostosen in regelmäßigen Abständen vom Augenarzt untersucht wird ist in allen 3 Altersgruppen bei maximal 30% beeinträchtigt. Hierbei handelt es sich um Hyper- bzw. Myopie an welcher die Patienten leiden. Eine Patientin in Gruppe 3, welche ein deutlich eingeschränktes Sehvermögen hat, leidet an einer Valproinsäure Embryopathie. Ein Patient aus Gruppe 2 litt laut Aussage des Augenarztes präoperativ an eingeschränktem Sehvermögen, welches sich postoperativ deutlich gebessert hatte. In der Literatur gibt es bisher keine Verknüpfung von nicht-syndromalen Kraniosynostosen mit Hyper-bzw. Myopie.

Doppelbilder sowie Kopfschmerzen nach welchen die Patienten ebenfalls postoperativ in regelmäßigen Abständen gefragt worden sind, hat kein Patient angegeben.

VIII.1.3.9. Auffälligkeiten bei Neuro- bzw. Viszerokranium und kosmetisches Outcome

Auffälligkeiten Neurokranium

Zur Beurteilung der Auffälligkeiten des Neurokraniums wurden untersucht, ob sich die Nähte regulär verschlossen haben und ob eine Unregelmäßigkeit dieser besteht. Außerdem wurde der Schädel auf Knochenlücken hin und Verschluss der Fontanellen abgetastet. Ebenso wurde darauf eingegangen ob bei dem Patienten ein auffälliger Haaransatz sowie frontal bossing zu sehen ist.

In Gruppe 1 treten bei 5 Patienten Auffälligkeiten auf. Hierbei sind hauptsächlich noch gut tastbare Knochenlücken beschrieben worden, welche bis zu einem Alter von 6-7 Jahren problemlos toleriert werden können.

In Gruppe 2 haben 8 Patienten auffällige Befunde bezogen auf das Neurokranium. Bei einem Patienten war ein auffälliger Haaransatz sichtbar, bei den anderen Patienten handelte es sich um Hyperostosen im Bereich der Naht und um Wulstung dieser, bei 2 Patienten waren wie in Gruppe 1 Knochenlücken zu tasten.

In Gruppe 3 gab es 6 Patienten mit Auffälligkeiten am Neurokranium. 2 Patientinnen musste hier von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die Auffälligkeiten bei diesen Patientinnen auf ihre Grunderkrankung zurück zu führen sind. 1 Patient in dieser Gruppe litt an frontal bossing, bei den anderen 5 Patienten handelte es sich bei den Auffälligkeiten um die Naht, bei 3 Patienten war diese gewulstet, 1 Patient litt unter Juckreiz an der Stelle der Naht und bei 1 Patienten ließ sich die Kalotte unregelmäßig tasten. Knochenlücken gab es in dieser Gruppe keine.

Auffälligkeiten Viszerokranium

Zu den Auffälligkeiten des Viszerokraniums zählt man Hypo- bzw. Hypertelorismus, Protrusio bulbi, eine Hypoplasie des Mittelgesichts, sowie eine Gesichtsskoliose, außerdem gehören hierzu Deformitäten des Ohrs, mandibuläre Retrognathie und Besonderheiten am Zahnstatus.

In Gruppe 1 litt 1 Patient an einer viszerokraniellen Auffälligkeit. Dieser hatte präoperativ einen ausgeprägten Hypotelorismus welcher postoperativ noch vorhanden ist, jedoch besser geworden ist. In Gruppe 2 gibt es ebenfalls 1 Patienten mit einer viszerokraniellen Auffälligkeit, dieser leidet an abstehenden Ohren.

In Gruppe 3 sind 6 Patienten betroffen. 3 Patienten leiden aufgrund ihrer bestehenden Grunderkrankung an viszerokraniellen Auffälligkeiten. 2 Patienten haben Probleme mit dem Zahnstatus, sie haben jeweils über 1 Jahr eine Zahnspange getragen, 1 Patient hat eine diskrete Gesichtsskoliose rechts konvex.

Kosmetisches Ergebnis

Zur Beurteilung des kosmetischen Outcomes wurden die Eltern zu ihrer Zufriedenheit befragt. Gewählt werden konnte zwischen gut, mäßigem und schlechtem Ergebnis. In einem Gespräch mit den Eltern wurde auf die Gründe eingegangen, wenn ein Elternpaar nicht zufrieden gewesen ist.

In Gruppe 1 waren zwei Elternpaare nur mäßig zufrieden mit dem Outcome aufgrund von einer anhaltend sichtbaren Knochenlücke und einer sichtbaren Einziehung.

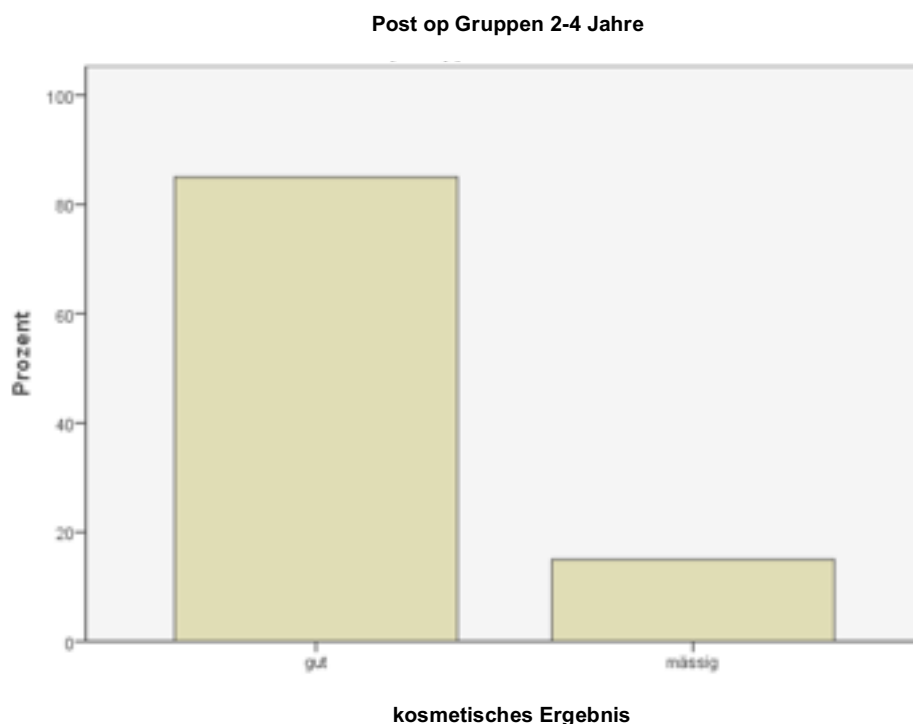
In Gruppe 2 gab es ein Elternpaar was das kosmetische Ergebnis als mäßig bewertete, da man die Narbe bei nassen Haaren noch deutlich sehen kann.

In Gruppe 3 waren alle Elternpaare zufrieden mit dem Operationsergebnis und bewerteten dies als gut. Zwei Elternpaare bewerten das Ergebnis als mäßig, da dies aber der Grunderkrankung zugestanden wurde kann man von einem durchweg positiven Ergebnis in dieser Gruppe sprechen.

Somit ergibt sich ein gutes Ergebnis für 93,75% der Patienten.

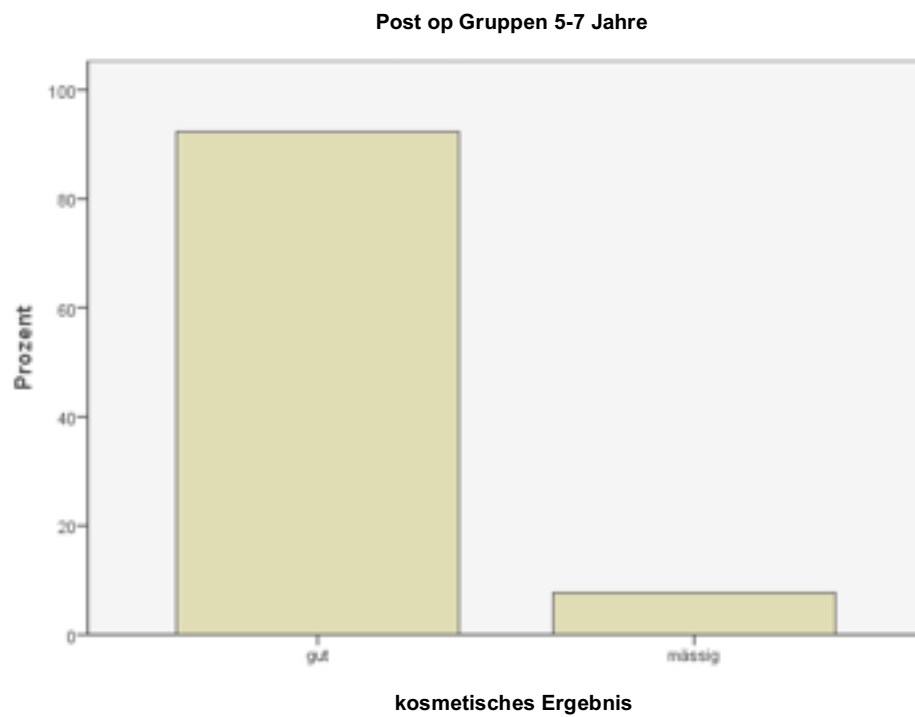
Sieht man sich die Hypothese in Kapitel II hierzu an, lässt sich diese mit unseren Messungen vollständig bestätigen.

Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ)



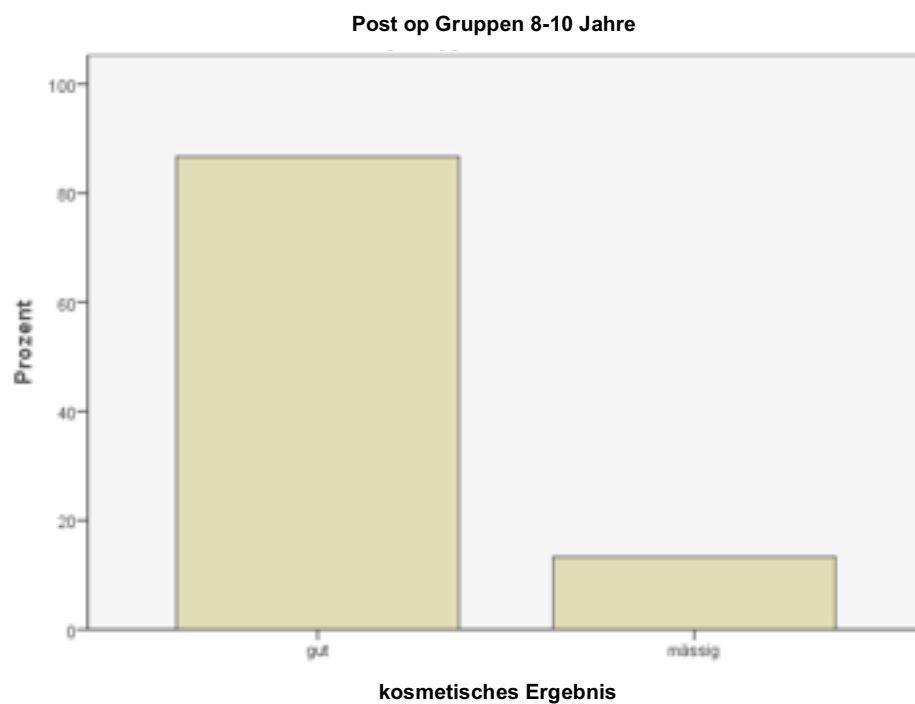
Diag. 12a n = 20, 85% gutes kosmetisches Ergebnis, 15% der Eltern waren mäßig zufrieden

Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ)



Diag. 12b n= 13, 93% der Eltern bewerteten das Ergebnis mit gut, 7% mit mässig.

Gruppe 3 (8-10 Jahre postoperativ)



Diag.12c n= 15, gutes Ergebnis bei 93%, mäßiges Ergebnis bei 7%.

Bilder eines Patienten mit Skaphozephalus prä- und postoperativ



Abb. Nr. 22 & 23 Fotos aus dem Archiv der kinderchirurgischen Klinik im v. Haunerschen Kinderspital

Bilder eines Patienten mit Brachyzephalus prä- und postoperativ



Abb. Nr. 24 & 25 Fotos aus dem Archiv der kinderchirurgischen Klinik im v. Haunerschen Kinderspital

Bilder eines Patienten mit Trigonozephalus prä- und postoperativ

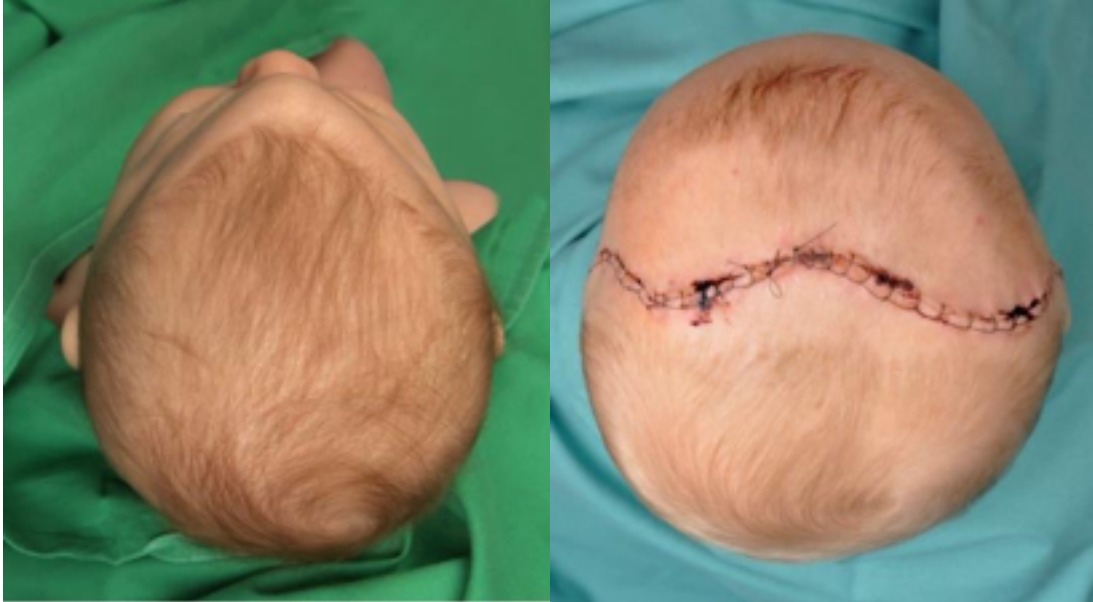


Abb. Nr. 26 & 27 Fotos aus dem Archiv der kinderchirurgischen Klinik im v. Haunerschen Kinderspital

VIII.1.3.10. Infektionen

Bei unseren Patienten traten in 2,1% der Fälle erhöhte Entzündungsparameter auf. Keiner der im Dr. Von Haunerschen Kinderspital operierten Kinder litt postoperativ an einer klinisch manifesten Infektion. In 2,1% der Fälle kam es jedoch zu einem Anstieg der Entzündungsparameter, weshalb hier die perioperativ begonnene, kalkulierte antibiotische Therapie, erweitert worden ist. Bei all unseren Patienten, welche im von Haunerschen Kinderspital operiert worden sind, handelte es sich um nicht am Kopf voroperierte Kinder. Jeder dieser Patienten bekam eine prophylaktische antibiotische Therapie mit Cefuroxim in Meningitisdosis, in einer Dosierung von 150 mg/Kg/ Tag in 3 Einzelgaben für insgesamt 3 Tage.

IX. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse war es, zu untersuchen, ob sich bei Patienten mit Kraniosynostosen der Kopfumfang postoperativ verbessert, ob man diesen mit dem eines Kindes ohne Kraniosynostose vergleichen kann und ob dieser perzentilengerecht wächst.

Außerdem wurde der Cephalic Index untersucht und auch hier wurden die präoperativen mit den postoperativen Ergebnissen verglichen.

Zudem wurden Parameter, welche die Symmetrie des Schädels beschreiben untersucht, um eine Aussage über das kosmetische Outcome zu treffen. Das Therapieergebnis sollte anhand der subjektiven Zufriedenheit der Eltern und objektiviert durch einen standardisiert erfassten Untersuchungsbogen, anhand dessen die Messungen durchgeführt worden sind, erfasst werden. Mit dieser Studie sollen krankheitsspezifische Therapieerfolge messbar gemacht werden, um für die betroffenen Patienten und ihre Eltern in Zukunft die Beratung stetig verbessern zu können.

IX.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Es ist die Geschwindigkeit mit der das Gehirn vor allem im ersten Lebensjahr wächst und woraus sich bei einem vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte Komplikationen ergeben können. Am Ende des zweiten Lebensjahres hat das Gehirn 80% seiner endgültigen Größe erreicht (35).

Dies impliziert, dass das Ziel der Operation, welche nach wie vor als Therapie der 1. Wahl angesehen wird, die Lebensqualität jedes einzelnen Patienten verbessert. Durch den operativen Eingriff entlastet man den erhöhten Hirndruck. Zudem verbessert man die Kopfform, welche oftmals präoperativ als stigmatisierend von den Mitmenschen angesehen werden kann.

Auch bei Patienten, welche im Rahmen einer syndromalen Krankheit, zum Beispiel einem Apert-Syndrom, an einer Kraniosynostose leiden, ist eine Operation aufgrund des Risikos der Entwicklung von Hirndruck dringend indiziert.

Vergleicht man den Kopfumfang präoperativ mit dem nach der Operation kann man in allen 3 Altersgruppen, welche sich in unterschiedlichem Abstand zur Operation befinden (Gruppe 1: 2-4 Jahre, Gruppe 2: 5-7 Jahre, Gruppe 3: 8-10 Jahre) eine deutliche Zunahme des Kopfumfanges beobachten. Unterteilt man die Patienten in Gruppen je nach Kraniosynostose und untersucht dies erneut sieht man, dass diese Zunahme in allen 3 Gruppen nur auf die Patienten mit Skapho- und Trigonocephalus zutrifft.

Ein Vergleich des postoperativen Kopfumfanges mit dem der Normalbevölkerung zeigte, dass dieser dem der Normalbevölkerung entspricht. Bei den männlichen Patienten konnte somit postoperativ ein perzentilengerechtes Wachstum verzeichnet werden.

Bei den Untersuchungen des Cephalic Index konnten wir in 2 von 3 Gruppen (Gruppe 2: 5-7 Jahre postoperativ & Gruppe 3: 8-10 Jahre postoperativ) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den präoperativ gemessenen zu den postoperativ erfassten Werten zeigen. Im Anschluss an die Auswertung aufgeteilt nach Postoperations-Zeitraum haben wir die Daten hinsichtlich der Erkrankungen aufgeteilt und ausgewertet. Hierbei ergab sich ausschließlich in der Gruppe der an

Skaphozephalus operierten Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis. Das man also in Gruppe 1 (2- 4 Jahre postoperativ) kein statistisch signifikantes Ergebnis erhält liegt sicherlich daran, dass dies die grösste Gruppe ist (n=20). Somit befinden sich in dieser Gruppe mehr Patienten mit Trigonocephalus oder Koronarnahtsynostose als in den anderen beiden Gruppen

Zur Objektivierung der Elternmeinung bezüglich des kosmetischen Ergebnisses, haben wir bei den Patienten Messungen von Parametern durchgeführt, welche die Symmetrie des Gesichts belegen sollen. Anhand der von uns erhobenen Messwerte kann man postoperativ von einem symmetrischen Ergebnis ausgehen. Das kosmetische Outcome, wird von 93,75% der Eltern als gut bewertet. Die Elternpaare die befragt worden sind würden das Risiko der Operation bei einem so guten Ergebnis jederzeit wieder eingehen.

IX.1.Diskussion der eigenen Ergebnisse im Kontext internationaler Literatur

Die vorliegende Studie soll krankheitsspezifische Therapieerfolge messbar machen. Werkzeug war hierbei die subjektive Zufriedenheit der Eltern objektiviert durch einen standardisierten Untersuchungsbogen zum Bestätigen der Einschätzung anhand messbarer Parameter.

Folgende dargestellte Fragen sollen beantwortet werden:

1.) Veränderungen des Kopfumfanges prä- zu postoperativ und Vergleich mit Normalbevölkerung:

In diesem ersten Punkt der Diskussion soll Hypothese Nummer 1 widerlegt werden.

Die hier vorliegende Arbeit zeigt, dass sich der Kopfumfang postoperativ signifikant verändert hat. Dies ist in allen Alters-Kontrollgruppen zu sehen. Vergleicht man die postoperativ erhobenen Werte mit Normwerten der entsprechenden Altersgruppe findet man hier einen nahezu identischen Mittelwert. So kann man von einem „normalen“ Kopfumfang und damit einem normalen Kopfwachstum postoperativ sprechen. Es ist anzunehmen, dass sich der Kopfumfang weiter pathologisch entwickelt, wenn man die Kraniosynostose nicht operiert. Was jedoch auffällig ist, dass bei ausschließlicher Betrachtung des Kopfumfanges der Koronarnahtsynostosen keine Zunahme des Kopfumfanges postoperativ messbar gewesen ist. Der Kopfumfang der Kinder mit Koronarnahtsynostosen ist präoperativ bei einem Großteil der Patienten nicht pathologisch verändert, so dass man kein statistisch valides Ergebnis erwarten kann. Eine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges und somit Annäherung an die 50. Perzentile der altersentsprechenden Normwerte bei Patienten mit Sagittalnahtsynostosen und Metopikanahthsynostosen wurde jedoch bereits durch mehrere klinische Studien bestätigt. Als Maßstab galten die gängigen Perzentilenkurven für das entsprechende Alter (Robert-Koch - Institut, Standardperzentilenkurven für den Kopfumfang). Fearon et al. führten 2004 in Dallas eine Studie zu diesem Thema durch. Eingeschlossen wurden hierbei jedoch ausschließlich Patienten mit Sagittalnahtsynostosen. Gezeigt werden konnte hier an 22 Patienten, dass der

Kopfumfang direkt postoperativ zunimmt, (Zeitraum 6-12 Wochen und im weiteren Verlauf ebenfalls statistisch signifikant zunimmt (Follow-up 3-11 Jahre) und sich somit der dem Alter entsprechenden 50. Perzentile annähert (36). Carlisle et al. führten 2012 eine Studie durch, anhand welcher sie zeigen wollten, dass sich der Kopfumfang postoperativ dem der altersentsprechenden Norm nähert. Hierzu wurden die Daten von 183 Patienten mit verschiedenen Kraniosynostosen analysiert. Ausgewählt wurden von 112 die komplette Follow-up Untersuchungen 23 Patienten welche erneut operiert werden mussten. Es ergab sich in der Auswertung für 18 Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Kopfumfanges. Bereits nach der initialen Korrekturoperation sah man eine Veränderung bezüglich des Kopfumfanges, statistisch signifikant wurde diese jedoch erst nach der Rezidiv-Operation (37). Diesen Daten gegenüber steht jedoch, dass die Eltern unserer Patienten nach der ersten Operation mit dem kosmetischen Ergebnis in 93,75 % der Fälle zufrieden waren. Daher macht zumindest in unserem Kollektiv eine weitere Operation nur zur Erlangung eines statistischen signifikanten Ergebnisses keinen Sinn.

Ebenfalls 2014 wurde eine Studie in Melbourne durchgeführt anhand welcher man sah, dass der Kopfumfang postoperativ bei Patienten mit Trigonozephalus signifikant zunimmt. Gezeigt werden konnte dies an 31 Patienten. In dieser Studie wurden drei verschiedenen Operationsmöglichkeiten hinsichtlich der Veränderungen des postoperativen Kopfumfanges verglichen. Hierbei ergab sich in jeder der drei Gruppen eine statistisch signifikante Zunahme des Kopfumfanges (38).

Somit ist die Hypothese, dass der Kopfumfang sich postoperativ von dem der Normalbevölkerung unterscheidet, anhand unserer Messungen und anhand der Daten aus der aktuellen Literatur klar widerlegt worden.

2.) Veränderungen des Cephalic Index prä- zu postoperativ und ist der Cephalic Index ein zuverlässiger Screeningparameter, im Vergleich prä- zu postoperativ (Hypothese Nummer 2 aus Kapitel II)?

Der Cephalic Index (CI), ein Parameter welchen man durch Division von Schädellänge durch Schädelbreite erhält, wird seit 2002 als Screeningparameter bei Patienten mit Kraniosynostosen verwendet. Der Normalwert sollte bei Kindern unter 1 sein, genauer nach Farkas für Mädchen im 1. Lebensjahr bei etwa 0,747 und für Jungen bei etwa 0,757 (33). Bei einem Wert von 80% oder höher spricht man von einer brachyzephalen Kopfform, ein Wert zwischen 75 und 79% spricht für eine mesocephale Kopfform. Werte unter 75% treten häufig bei vorzeitiger Verknöcherung der Sagittalnaht auf. Bei der Untersuchung des Cephalic Index in unserer Patientengruppe und dem Vergleich der präoperativen mit den postoperativen Werten ergibt sich ausschließlich bei den Patienten welche aufgrund eines Skaphozephalus operiert worden sind, ein statistisch signifikanter Unterschied. Zur Veranschaulichung ist im Text weiter unten eine Tabelle mit prä und- postoperativen Werten eingefügt. Es handelt sich um 3 Patienten mit Sagittalnahtsynostose, 4 Patienten mit Metopikanahtsynostose, 1 Patientin mit Frontalnahtsynostose und 1 Patient mit Koronarnahtsynostose.

Die Patienten mit Sagittalnahtsynostose sind grün markiert. Unsere Ergebnisse werden durch eine Studie die 2007 in Dublin durchgeführt worden ist teilweise bestätigt. Hier wurden 53 Patienten mit Sagittalnahtsynostosen im Alter von 4,6 Monaten operiert. In dieser Studie, wurden ausschließlich Patienten mit Sagittalnahtsynostosen betrachtet. Die Daten von 24 Patienten konnten in dieser Studie ausgewertet werden. Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Messung des CI festgestellt werden. Was in dieser Studie widerlegt werden konnte, war, dass ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des CI und dem kosmetischen Outcome besteht (30). Dies spiegelt wieder was auch wir feststellen konnten. Die Eltern waren mit dem kosmetischen Ergebnis sehr zufrieden (93,75%). 2014 untersuchten Barszcz et. al in Warschau ebenfalls die Unterschiede des CI prä- und postoperativ. Es wurden die Daten von 14 Patienten mit Skaphozephalus ausgewertet, wobei sich auch in dieser Studie für jeden Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied ergab (39).

Patienten-ID	CI präoperativ	CI postoperativ
RTFNS	0,77	0,76
SASNS	0,77	0,80
S_HIMNS	0,76	0,83
MMMNS	0,75	0,93
LKSNS	0,69	0,77
SSMNS	0,84	0,71
FSSNS	0,66	0,76
MMMMNS	0,73	0,86
MMKNS	0,73	0,76

Tab.5 Auszug aus Patiententabelle zur Veranschaulichung der Messwerte des Cephalic Index (SNS= Sagittalnahtsynostose)

Auch Panchal et. al beschäftigten sich 1999 bereits mit den Veränderungen des CI durch verschiedene Operationsmethoden. Es wurden in dieser Studie 40 Patienten mit Skaphozephalus untersucht. Gezeigt werden konnte, dass um eine Veränderung des CI zu erreichen eine ausgedehntere Operationsmethode notwendig ist. Mit einer einfachen Kraniektomie ohne Kopforthesentherapie erreicht man keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich des CI (40). Dies widerspricht unseren Ergebnissen, da bei uns alle Patienten mit Skaphozephalus eine osteoklastische Kraniektomie erhalten haben und wir durchweg statistisch signifikante Unterschiede sehen konnten. Sue Antunez et al. beschäftigten sich ebenfalls mit dem CI, jedoch mit einer weiterführenden Frage, nämlich, ob sich andere Parameter neben der Messung des Cephalic Index zur präoperativen und postoperativen Beurteilung bei Patienten mit Skaphozephalus eignen würden? Hierzu gemessen wurden der Frontal Sagittale Index, der Occipital Sagittale Index und der Cephalic

Index. Hierbei gezeigt werden konnte, dass der Cephalic Index im Gegensatz zu dem Frontal Sagittalen Index (FSI) und dem Occipital Sagittalen Index (OSI) die frontalen und occipitalen Malformationen nicht präzise erfassen kann und somit ergab sich bei diesen Messungen, dass wesentlich genauere Daten anhand des FSI und des OSI erhoben werden können. Zudem ergibt sich postoperativ durch die Liegezeit ein deutlich größerer Unterschied occipital in den Messungen als in der frontalen Region, solche Veränderungen können mit der Messung des CI alleine nicht erfasst werden (41). Was bisher nicht Bestandteil standardisierter Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen ist, ist die intrakranielle Druckmessung. Junnu Leikola beschäftigte sich 2014 mit der Frage ob es eine Korrelation zwischen CI und dem intrakraniellen Druck gibt, der mit einer einfachen Messung nichtinvasiv erhoben werden kann. Gezeigt werden konnte, dass es keine Relation gibt zwischen diesen beiden Parametern, sich der CI somit nicht als Prädiktor für den intrakraniellen Druck eignet. Da die intrakranielle Druckmessung nur invasiv mit einigen Risiken einhergehend gemessen durchgeführt werden kann, wird jedoch auch in Zukunft dies nicht regulärer Bestandteil einer präoperativen oder einer Follow-up Untersuchung sein (42).

Betrachtet man nun unsere Ergebnisse und die Ergebnisse der oben genannten Studien, sieht man das durchweg nur in der Gruppe der am Skaphozephalus operierten Patienten statistisch signifikante Veränderungen festgestellt werden konnten. So stellt man sich die Frage ob der Cephalic Index tatsächlich ein verlässlicher Parameter bezüglich standardisierter prä- und postoperativer Untersuchungen bei an Kraniosynostosen erkrankten Patienten ist. Sicherlich ist er ein verlässlicher Parameter, geht es um die Diagnosenstellung. Zudem ist es ein einfach zu messender und gut reproduzierbarer Parameter. Nachteile des CI sind jedoch, dass eine offensichtliche nicht von einer von diskreten Dymorphologie unterschieden werden kann. Darüber hinaus kann der genaue Ort der Dymorphologie nicht festgelegt werden. Auch gibt er keinen Anhalt über das psychosoziale Befinden des Individuums (40). Seinen Stellenwert in der Diagnostik wird der Cephalic Index aufgrund der genannten Vorteile sicher auch in Zukunft beibehalten. Zu überlegen bleibt jedoch, ob man hierzu nicht standardmäßig auch weitere Parameter, wie die oben bereits vorgestellten (FSI und OSI), in die Diagnostik und die postoperativen Untersuchungen mit einbezieht.

3.) Sind Hör- und Sehvermögen bei Kraniosynostosen pathologisch verändert?

Hypothese Nummer 3 aus Kapitel II soll durch diesen Diskussionspunkt widerlegt werden.

Hörtests, sowie Kontrollen des Visus und der Sehkraft gehören zur interdisziplinären Beurteilung des Patienten dazu. Postoperativ haben wir dies anhand von Untersuchungen welche in regelmäßigen Abständen beim HNO-Arzt und beim Augenarzt durchgeführt worden sind untersucht. Das Hörvermögen ist bei 97,9% normal. Ein Patient in Gruppe 3 leidet an einem eingeschränkten Hörvermögen und hat aufgrund dessen eine Sprachentwicklungsstörung entwickelt. Sieht man sich die Screeninguntersuchung (BERA) dieses Patienten an, welche bei jedem Neugeborenen in den ersten Lebenstagen in Deutschland durchgeführt wird, ergibt sich hier kein Hinweis auf einen pathologischen Befund. Bei unserem Patienten lag eine isolierte Sagittalnahtsynostose, welche im

Alter von 6 Monaten korrigiert worden ist, vor. Zu Veränderungen des Hörvermögens bei Kraniosynostosen existieren nur Studien, welche anhand von Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen durchgeführt worden sind, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob es bei unserem Patienten einen Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und der Schwerhörigkeit gibt. Um hierzu in Zukunft eine Aussage machen zu können ist es sicherlich sinnvoll eine klinische Studie mit an nicht-syndromalen Kraniosynostosen erkrankten Patienten durchzuführen. Das Sehvermögen ist bei 30% der untersuchten Gruppe eingeschränkt. Hierbei beschränken sich die Sehstörungen auf eine Hyper- bzw. Myopie der Patienten, Stauungspapillen oder Doppelbilder konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Es gibt 2 Studien welche in der Kinderklinik in Rom 2006 und 2008 durchgeführt worden sind um Veränderungen/ Einschränkungen des Sehvermögens zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden an 29 Patienten mit non-syndromalen Kraniosynostosen (12 mit Sagittalnahtsynostosen, 10 mit Metopikanahtsynostose und 7 mit einseitiger Koronarnahtsynostose) prä- und postoperativ durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es bei diesen Patienten präoperativ nur bei 16% ein normales Sehvermögen vorlag, 12 Monate postoperativ lag bereits bei 65% der Patienten ein normales Sehvermögen vor. Die Patienten bei denen es im Verlauf weiterhin zu Einschränkungen kam, litten hauptsächlich an Einschränkungen im Bereich der Okkulomotorik, nicht des Visus oder der Sehstärke. Die betroffenen Patienten litten an einem Plagiozephalus. Beschreibungen, dass derartige Auffälligkeiten insbesondere Patienten mit Plagiozephalus betreffen gab es in der Literatur bereits einige (43). Bei den Patienten die an einer Sagittalnahtsynostose litten konnte postoperativ keine Einschränkung festgestellt werden. Präoperativ wurden bei diesen Patienten hauptsächlich eine visuelle Wahrnehmungsstörung festgestellt. Die Theorie der kinderchirurgischen Kollegen aus Rom hierzu war, dass diese durch die Kompression auf den Parietallappen präoperativ ausgelöst wird. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, dass postoperativ lediglich bei einem von zehn Patienten (10%) noch eine derartige Veränderung nachgewiesen werden konnte (44, 58). Da bei unseren Patienten prä- und postoperativ beim Augenarzt ausschließlich eine Funduskopie und Untersuchungen bezüglich der Brechkraft des Auges gemacht worden sind, können wir keinerlei Aussage tätigen über die visuelle Wahrnehmung und deren Veränderungen. Zudem sind unsere postoperativen Untersuchungen in einem Mindestzeitabstand von 2-4 Jahren gemacht worden für diese Dissertation, weshalb ebenso keine Aussage darüber getätigt werden kann, ob nicht 12 Monate postoperativ auch bei unseren Patienten visuelle Wahrnehmungsveränderungen bestanden haben. Um herauszufinden in welchem Zeitraum zwischen der Operation und 24 Monaten postoperativ diese Wahrnehmungsveränderungen verschwinden, wäre es notwendig dies öfter zu kontrollieren, ebenso wären standardmäßige Untersuchungen bezüglich der visuellen Wahrnehmung und der Okkulomotorik empfohlen. Ob die Veränderung der Brechkraft welche bei uns in 30% der Fälle zu dokumentieren gewesen ist, auf das Vorliegen einer Kraniosynostose zurückzuführen ist oder dem normalen Prozentsatz kurz- bzw. weitsichtiger Patienten geschuldet ist (Hyperopie 20-15%, Myopie 35-40%) wird man nur herausfinden, wenn man in Zukunft mehr Daten von Patienten mit nicht-syndromalen Kraniosynostosen hierzu sammelt und diese analysiert. Aktuell findet man in der Literatur hierzu nur Daten über Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen. Zum Beispiel beschäftigten sich Jong et al 2010 mit der Analyse solcher Daten. Herausgefunden wurde hierbei,

dass bei Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen 52% an einer Veränderung der Brechkraft litten (45).

Somit kann man übereinstimmend mit der gängigen Literatur sagen, dass die Aussage, dass das Seh- und Hörvermögen bei nicht- syndromalen Kraniosynostosen nicht verändert ist, mit unseren Daten nicht hinreichend beantwortet werden kann.

4.) Wie symmetrisch wird der Schädel postoperativ?

Eine symmetrische Kopfform wird in der heutigen Gesellschaft als schön angesehen, weshalb zur objektiven Erfassung dieser in der vorliegenden Arbeit einige Parameter bestimmt worden sind, anhand wessen man diese bestätigen kann und die Hypothese Nummer 4 aus Kapitel II widerlegt werden kann. Erhoben wurden die Schädelbasislänge rechts und links im Vergleich, der intercanthale Augenabstand rechts und links und der Cranial vault asymmetry Index (CVAI). Besonders der CVAI ist ein Parameter anhand dessen man die Symmetrie des Kopfes feststellen kann. Bei einigen Kraniosynostosen kann es zu einem Hypo-, bzw. Hypertelorismus kommen, was man anhand des intercanthalen Augenabstands messen kann. Beträgt der Wert > 65 mm handelt es sich um einen Hypertelorismus, bei einem Wert < 55 mm spricht man von einem Hypotelorismus. Beides sollte nach dem operativen Eingriff nicht vorkommen. Außerdem kann bei einem ungleichen intercanthalen Abstand von einem unsymmetrischen Erscheinungsbild ausgegangen werden. Bezogen auf den intercanthalen Abstand kann man von einem durchweg symmetrischen Ergebnis sprechen. Da der größte Abstand in der Gruppe 1 zu sehen ist, kann man davon ausgehen, dass sich dies mit dem Alter verbessert. In Gruppe 3 sind die Mittelwerte identisch. Der Vergleich der Schädelbasislängen rechts und links dient auch zur Untermauerung der Aussage, dass der Schädel postoperativ symmetrisch ist. Auch hier sieht man, dass es im Seitenvergleich einen maximalen Unterschied von 0,14 cm gibt, was wiederum für eine symmetrische Kopfform spricht. Ursprünglich gemessen wurde dieser Parameter zur Berechnung des Cephalic Base Index welcher sich aus der Division der Schädelbasislänge durch die Schädelbasisbreite ergibt. Da hier nur postoperative Daten vorliegen kann kein Vergleich hergestellt werden. Der CVAI ist bei 70,8% der Patienten $< 3,5\%$ gewesen, was für ein objektiv gemessen gutes kosmetisches Ergebnis spricht. Wie bereits mehrfach beschrieben handelt es sich bei einem CVAI $< 3,5\%$ um eine symmetrische, nicht korrekturbedürftige Kopfform. Somit konnte bei unseren Patienten anhand des CVAI eine symmetrische Kopfform bei mindestens 70,8% der Patienten erreicht werden, was die Hypothese Nummer 4 aus Kapitel II widerlegt. Die einzige Publikation zu diesem Thema beschäftigt sich damit, ob es neben dem CVAI noch akkuratere Möglichkeiten gibt, die Symmetrie des Kopfes zu bewerten. Hierzu wurden bei 7 Patienten zu dem CVAI der PCVAI (posteriore CVAI) und der ACVAI (anteriore CVAI) gemessen. H.Yin kam zu dem Ergebnis, dass die alleinige Messung des CVAI nur bei Patienten mit einem anterioren oder posteriorem Plagiozephalus sinnvoll ist, jedoch bei Patienten mit multiplen Kraniosynostosen nicht ausreichend ist zur deren Beurteilung. H.YIN untersuchte für seine Studie 7 Patienten, wobei er zu dem gleichen Ergebnis kam wie wir bei unseren Patienten, dass der CVAI postoperativ $< 3,5\%$ ist. Dementsprechend ist es in Zukunft sinnvoll, nicht nur den CVAI in die standardmäßige Untersuchung

mit einzubeziehen, sondern ebenso den ACVAI und den PCVAI (46).

5.) Wie ist das kosmetische Outcome der Operation zu werten?

Postuliert haben wir in Kapitel II, dass das kosmetische Ergebnis der Operation zu einer hohen Zufriedenheit bei den Eltern führt. Dies soll hier diskutiert werden.

Eine medizinische Indikation zur Operation existiert beispielsweise bei Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes, Sehnervbeteiligung, temporären Kopfschmerzen durch Hitze oder Anstrengung. Häufig findet man einige dieser Symptome bei Patienten die an syndromalen Kraniosynostosen leiden, jedoch konnten Thomas GP et al. auch bei Patienten mit isolierten Sagittalnahtsynostosen anhand einer retrospektiven Analyse zeigen, dass der intrakranielle Druck postoperativ erhöht gewesen war (47). Somit ist dies nicht nur eine Indikation zur Operation, sondern sollte es wäre sinnvoll in Zukunft auch postoperativ in regelmäßigen Abständen den intrakraniellen Druck anhand klinischer Zeichen zu monitoren. Kontrovers wird diskutiert, ob man Kinder operieren sollte, um sie vor späterer Verzögerung bei der mentalen Entwicklung zu bewahren. Laut der Studie von Sidotti et al., Renier et al. und Magge et al. haben die nicht operierten Kinder ein schlechteres mentales Outcome (24).

Dies konnte jedoch 1993 durch eine von Kapp- Simon et al. durchgeführte Studie widerlegt werden. Hierbei wurde gezeigt, dass nichtoperierte Kinder kein höheres Risiko haben mentale Probleme zu entwickeln (48).

Basierend auf diesen Aussagen haben wir die Eltern befragt. Sie sollten angeben wie zufrieden sie mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation sind und ob sie trotz der bekannten Risiken und Komplikationen bei einer Indikation ihre Kinder erneut operieren lassen würden. Auffälligkeiten am Neuro- und Viszerokranium sind bei der Bewertung mitberücksichtigt worden. 93,75% der Eltern haben das Ergebnis der Operation mit gut bewertet. Dass mit der Operation ein durchweg gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden kann, zeigte auch Dylan Murray 2006. Er führte Untersuchungen an 53 Patienten mit Sagittalnahtsynostosen durch und kam bei 86% zu einem exzellenten Operationsergebnis (30). Eine weitere Studie, deren Ergebnisse 2014 veröffentlicht werden konnte, zeigte dass Kinder, die an Sagittalnahtsynostosen leiden, durch die Operation eine Kopfform erhalten, welche nicht mehr erkennbar unterschiedlich ist von der eines Kindes ohne Sagittalnahtsynostose (35).

Somit lässt sich unsere Hypothese aus Kapitel II durch unsere Ergebnisse und durch die bereits veröffentlichten Daten zu diesem Thema, bestätigen.

6.) Ist eine prophylaktische antibiotische Therapie sinnvoll?

Vergleicht man die Infektionsrate bei unseren Patienten mit den Patienten, welche für die Publikation von Esperza J. et al. untersucht worden sind, stellt man fest, dass bei uns erhöhte Entzündungsparameter in 2,1% der Fälle auftraten. Bei Esperza und al traten klinisch manifeste

Infektionen in 7,5% der Fälle auf (28). Keines der im Dr. von Haunerschen Kinderspital operierten Kinder litt postoperativ an einer klinisch manifesten Infektion. In 2,1% der Fälle kam es jedoch zu einem Anstieg der Entzündungsparameter weshalb hier die perioperativ begonnene, kalkulierte antibiotische Therapie, erweitert worden ist. Bei den in der von Esperza et. al veröffentlichten Arbeit traten jedoch die Infektionen zu einem Großteil bei bereits vorher am Kopf operierten Patienten auf. Ob eine prophylaktische antibiotische Therapie, im Sinne eines single shots, verwendet worden ist geht aus der Publikation nicht hervor, jedoch ist davon auszugehen, da dies zum perioperativen Standard gehört. Bei all unseren Patienten, welche im Dr. von Haunerschen Kinderspital operiert worden sind, handelte es sich um nicht am Kopf voroperierte Kinder. Jeder dieser Patienten bekam eine perioperative antibiotische Therapie mit Cefuroxim in Meningitisdosis, in einer Dosierung von 150 mg/Kg/ Tag in 3 Einzelgaben über 3 Tage. Da es jedoch weiterhin keine Evidenz dazu gibt, eine antibiotische Therapie über single shot Gabe hinaus zu geben, bekommen unsere Patienten aktuell nur eine single-shot Gabe während der Operation. Aufgrund dieser gesammelten Daten sollte auch in Zukunft nicht auf eine prophylaktische antibiotische Therapie verzichtet werden. Somit lässt sich die Hypothese aus Kapitel II bestätigen.

IX.2. Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden 48 Patienten untersucht. Die Patienten sind über einen Beobachtungszeitraum von 2 bis 10 Jahren, mit einem Mittelwert von 5,81 Jahren postoperativ untersucht worden.

Eine Erhöhung des Studienkollektivs, Verlängerung des Beobachtungszeitraums, sowie die Erhöhung der Anzahl der Messungen in diesem Zeitraum in der Zukunft ist sinnvoll. So könnte man einzelne Parameter spezifischer untersuchen. Eine Weiterbeobachtung der Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Arbeit in Gruppe 1 (2-4 Jahre postoperativ) sowie Gruppe 2 (5-7 Jahre postoperativ) befanden empfiehlt sich für weitere Studien in Zukunft. Anhand von jährlichen Untersuchungen bis zu einem Alter von 13 Jahren sowie die Dokumentation prä- und postoperativer klinischer Parameter kann der Frage nachgehen, ob die Messungen des Cephalic Index sowie der Parameter welche bezüglich Symmetrie festgehalten und bei diesem Kollektiv erhoben worden sind verlässlich sind. So könnte eine Aussage über die Prognose des operativen Outcomes erstellt werden. Dabei muss vor allem der initiale Wert des Cephalic Index, der evtl. bestehende intrakranielle Druck sowie der CVAI, der ACVAI und der PCVAI zur besseren kosmetischen Beurteilung auch präoperativ gemessen werden und mit der Art der Kraniosynostose und dem klinischen Erscheinungsbild des jeweiligen Patienten in Zusammenhang gebracht werden. Eine standardisierte prä- und postoperative Dokumentation der hier aufgeführten und statistisch ausgewerteten Parameter wäre in diesem Zusammenhang sicherlich sinnvoll.

Somit könnte den Eltern, welche ihre Kinder präoperativ vorstellen, in Zukunft über die schon vorhandenen Daten hinaus, anhand von statistisch belegten Aussagen über das kosmetische Outcome der Operation die Entscheidung diesen Eingriff auch bei ihrem Kind zuzulassen, erleichtert werden.

X. Zusammenfassung

Als Kraniosynostose bezeichnet man die vorzeitige Verknöcherung von Schädelnähten. In Abhängigkeit von der betroffenen Schädelnaht ergibt sich ein verändertes Schädelwachstum mit häufig charakteristischen Kopfformen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden von 2003 bis 2011 die Daten von 48 Kindern zusammengetragen. Darunter waren 27 Kinder mit Skaphocephalus, 8 mit Koronarnahtsynostose, 12 Patienten mit Trigonocephalus und 1 Patientin mit einem Apert Syndrom. Neben klinischen und diagnostischen Angaben wurden die anthropometrischen Messwerte des Schädels anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens (Abbildung Nr. 21) erhoben und mit Hilfe der SPSS Software ausgewertet.

Zudem wurden die Eltern zu ihrer Zufriedenheit bezüglich des kosmetischen Ergebnisses befragt. Untersucht wurden der Kopfumfang, der Cephalic Index (Schädellänge / Schädelbreite), die Schädelbasislänge und Schädelbasisbreite mit dem hierzu gehörenden Cephalic Base Index, sowie die transversale und die sagittale Circumferenz. Die Messungen für Kopfumfang und Cephalic Index wurden präoperativ und postoperativ durchgeführt. Die übrigen Parameter wurden ausschließlich postoperativ gemessen worden. Für diese Arbeit wurden die Ergebnisse in 3 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 befand sich 2-4 Jahre postoperativ, Gruppe 2 5-7 Jahre postoperativ und Gruppe 3 bereits 8-10 Jahre nach der Operation. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 5,81 Jahre. Die Operationsmethode variierte je nach Art der Kraniosynostose. Der Skaphocephalus wurde mit Hilfe einer osteoklastischen Kraniektomie operiert, der Trigonocephalus und der Brachycephalus wurden mittels fronto-orbitalem Advancement korrigiert.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte, in dem als erstes alle Patienten in drei Altersgruppen eingeteilt wurden - entsprechend den Operationsdaten.

Es wurden für die drei Gruppen getrennt die Mittelwerte der jeweiligen Parameter dargestellt und verglichen. Die Ergebnisse wurden dann mit den Daten, die hierzu bereits veröffentlicht sind, verglichen und diskutiert. Schließlich konnten so die in Kapitel II aufgestellten Hypothesen belegt oder widerlegt werden.

Der Kopfumfang nahm in allen 3 Gruppen postoperativ gleichermaßen zu. Es war somit ein perzentilengerechtes, normales Kopfwachstum postoperativ zu verzeichnen. Teilt man die Messungen auf und vergleicht innerhalb der Gruppen den Kopfumfang nach Art der Kraniosynostose fiel auf, dass bei der Koronarnahtsynostose diese Zunahme nicht zu beobachten war.

Bei dem Vergleich des Wertes des Kopfumfanges postoperativ mit dem altersentsprechenden Normwert sah man, dass kein Unterschied bestand. Somit konnte die Hypothese 1 (Kapitel II), dass der Kopfumfang sich postoperativ von dem der Normalbevölkerung unterscheidet, anhand unserer Messungen und anhand der Daten aus der aktuellen Literatur klar widerlegt werden. Der Kopfumfang entwickelte sich postoperativ normal, und der Schädel der Patienten hatte eine normale, symmetrische Form.

Der Cephalic Index, ebenfalls prä- und postoperativ in allen 3 Gruppen gemessen, wies in 2 von 3 Gruppen (Gruppe 2 & 3) einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Auch hier erfolgte eine Unterteilung innerhalb der Gruppen in die einzelnen Arten der Kraniosynostosen. Hierbei zeigte sich bei den an Skaphozephalus operierten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied.

Die symmetrische Kopfform wird in der heutigen Gesellschaft als schön angesehen, weshalb zur objektiven Erfassung dieser in der vorliegenden Arbeit einige Parameter bestimmt wurden, anhand derer man diese bestätigen konnte. Als Parameter dienten die Schädelbasislänge rechts und links, der intercanthale Augenabstand rechts und links, und der Cranial vault asymmetry Index (CVAI). Besonders der CVAI ist ein Parameter anhand dessen man die Symmetrie des Kopfes feststellen konnte. Bezogen auf den intercanthalen Abstand konnte man von einem durchweg symmetrischen Ergebnis sprechen. Da der größte Abstand in der Gruppe 1 zu sehen war, konnte man davon ausgehen, dass sich dies mit dem Alter verbessert. In Gruppe 3 waren die Mittelwerte identisch. Der Vergleich der Schädelbasislängen rechts und links diente auch zur Untermauerung der Hypothese, dass der Schädel postoperativ symmetrisch ist. Auch hier sah man, dass es im Seitenvergleich einen maximalen Unterschied von 0,14 cm gibt, was wiederum für eine symmetrische Kopfform sprach. Ursprünglich gemessen wurde dieser Parameter zur Berechnung des Cephalic Base Index, welcher sich aus der Division der Schädelbasislänge durch die Schädelbasisbreite ergibt. Da hier nur postoperative Daten vorlagen, konnte kein Vergleich hergestellt werden. Somit konnte bei unseren Patienten anhand des CVAI eine symmetrische Kopfform bei mindestens 70,8% der Patienten erreicht werden, was die Hypothese Nummer 4 aus Kapitel II belegte.

Hörtests, sowie Kontrollen des Visus und der Sehkraft gehörten zur interdisziplinären Beurteilung des Patienten. Postoperativ wurden diese anhand von Untersuchungen, welche in regelmäßigen Abständen beim HNO-Arzt und beim Augenarzt durchgeführt wurden, untersucht. Bei 97,9% der Patienten war das Hörvermögen normal.

Das Sehvermögen war bei 30% der untersuchten Gruppe eingeschränkt. Hierbei beschränkten sich die Sehstörungen auf eine Hyper- bzw. Myopie der Patienten, Stauungspapillen oder Doppelbilder konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Das Auftreten von Hyper- bzw. Myopie bei unseren Patienten könnte ebenso dem Prozentsatz Hyper- bzw. Myoper Kinder der normalen Bevölkerung geschuldet sein. Somit konnte anhand unserer Ergebnisse und anhand der Daten aus der aktuellen Literatur unsere Hypothese, dass Seh- und Hörvermögen bei nicht-syndromalen Kraniosynostosen nicht verändert ist, aktuell nicht hinreichend belegt werden.

Die Eltern der Patienten wurden zu ihrer Zufriedenheit bezüglich des kosmetischen Ergebnisses der Operation befragt und ob sie trotz der bekannten Risiken und Komplikationen bei einer medizinischen Indikation ihre Kinder erneut operieren lassen würden. Auffälligkeiten am Neuro- und Viszerokranium wurden bei der Bewertung mitberücksichtigt. 93,75% der Eltern bewerteten das Ergebnis der Operation mit gut.

Somit lässt sich unsere Hypothese aus Kapitel II durch unsere Ergebnisse und durch die bereits veröffentlichten Daten zu diesem Thema, bestätigen.

Die Schlussfolgerung aus der vorliegenden Arbeit lautet, dass sich mit der operativen Therapie von Kraniostenosen gute Sofort- und Langzeitergebnisse erzielen lassen insbesondere in Hinblick auf die Normalisierung der Schädelform (CVAI bei 70,8% der Patienten $<3,5\%$) und das weitere Kopfwachstum. Anhand der ausgewerteten Daten konnten wir zeigen, dass über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 5,81 Jahren postoperativ, sowohl der Kopf direkt nach dem operativen Eingriff aber auch im Verlauf physiologisch und perzentilengerecht wuchs. Bei der Auswertung der Daten für die Messungen des Kopfumfanges wurde deutlich, dass es postoperativ kein Unterschied zu den in der Normalbevölkerung erhobenen Daten bezüglich des Kopfumfanges gab. Betrachtet man das Hör- und Sehvermögen, gab es ebenso kaum Einschränkungen. Hierbei ergaben sich in 97,9% der Fälle ein normales Hörvermögen und 70% der Patienten gaben keine Einschränkungen bezüglich des Sehvermögens an.

Die Zufriedenheit der Eltern bezüglich des kosmetischen Ergebnisses, welche durch Fragebögen erhoben wurde, konnte mit 93,75% als sehr gut bezeichnet werden. In den Fragebögen wurden die Eltern zu ihrer rein subjektiven Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis befragt.

Die Anwendung standardisierter Untersuchungsbögen und Fragebögen für die Eltern, welche die subjektive Einschätzung der Eltern wiedergibt, und anhand welcher man die hier bereits postoperativ untersuchten Parameter auch präoperativ festhalten kann, ist in Zukunft sicherlich sinnvoll.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BERA	brainstem evoked response audiometry
CI	Cephalic Index
CCT	Computertomographie des Schädels
CM	Zentimeter
CT	Computertomographie
CVAI	cranial vault asymmetry Index
Diag.	Diagramm
et al.	et alii
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FNS	Frontalnahtsynostose
Hb	Hämoglobin
Kg	Kilogramm
KNS	Koronarnahtsynostose
KU	Kopfumfang
M	männlich
mm	millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
OP	Operation
Rx	Röntgennativaufnahme
SL	Schädellänge
SB	Schädelbreite
SBL	Schädelbasislänge
SBB	Schädelbasisbreite
SNS	Sagittalnahtsynostose
Tab.	Tabelle
v.Chr.	vor Christus
VEP	visuell evozierte Potenziale
w	weiblich
3D	dreidimensional

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Beschreibung	Quelle
Abb.2	Schematische Darstellung des Skaphozephalus	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.3	Schematische Darstellung des Brachyzecephalus	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.4	Schematische Darstellung des Trigonozecephalus	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb. 5	Bild einer 3D Computertomographie	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb. 6	Foto einer Patientin mit Pfeiffer-Syndrom	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb.7	Bild einer 3D Computertomographie	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb.8	Foto einer Patientin mit Pfeiffer -Syndrom	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb.9	Schematische Darstellung der OP bei Skaphozephalus	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus , 2005
Abb.10	Schematische Darstellung der OP bei Skaphozephalus	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus , 2005
Abb.11	Schematische Darstellung der OP bei Skaphozephalus	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus , 2005
Abb.12	Foto intraoperativ	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.13	Foto intraoperativ	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.14	Foto intraoperativ	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.15	Foto intraoperativ	Erhalten von Dr. M. Lehner
Abb.16	Schematische der Messpunkte zur Ermittlung der Schädelbasislänge	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus , 2005
Abb.17	Schematische der Messpunkte zur Ermittlung der Schädelbasisbreite	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus , 2005
Abb.18	Schematische der Messpunkte zur Ermittlung des CVAI	Rosebaum T., Borusiak P., Dynamische Kopforthesen, 2012
Abb. 19	Schematische der Messpunkte zur Ermittlung der Transversalen Circumferenz	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus, 2005
Abb.20	Schematische der Messpunkte zur Ermittlung der sagittalen Circumferenz	Jünger A., Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus, 2005

Abb. 21	Untersuchungs- und Fragebogen	Erstellt mit Numbers 2009
Abb. 22 & 23	Präoperatives und postoperatives Bild eines Patienten mit Skaphozephalus	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb. 24 & 25	Präoperatives und postoperatives Bild eines Patienten mit Brachyzephalus	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals
Abb 26 & 27	Prä- und postoperatives Bild eines Patienten mit Trigonocephalus	Aus dem Archiv des v. Haunerschen Kinderspitals

Tabellenverzeichnis

Nummer	Beschreibung	Quelle
Tab. 1	Auszug aus der Auswertung des KU	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 2a	Auszug aus der Auswertung des KU aufgeteilt nach Kraniosynostosen	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 2b	Auswertung des KU aufgeteilt nach Kraniosynostosen	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 2c	Auswertung des KU aufgeteilt nach Kraniosynostosen	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 2d	Zusammenfassung der Auswertung des KU im Vergleich zur Normalbevölkerung	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 3	Auszug aus der Auswertung des CI	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 4a	Darstellung der stetigen Variablen	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 4b	Darstellung der stetigen Variablen	Erstellt mit SPSS 21
Tab. 5	Auszug aus den Messungen des CI prä- und postoperativ	Erstellt mit Numbers 2015

Literaturverzeichnis

1. Gall F.J.: Anatomie und anatomische Sammlung im 18 Jahrhundert, (1798) 348
2. Mühlbauer W., Anderl, H.: Miniplattenosteosynthese in der kraniofazialen Chirurgie. Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 15, (1983a) 77-82
3. Tessier P.: Relationships of craniostenosis to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses. (A study with therapeutic implications). Plast Reconstr. Surg. 48, (1971a) 224- 234
4. Sömmering S.T.: Vom Bau des menschlichen Körpers. Erster Teil: Knochenlehre, Frankfurt am Main, (1791)
5. Virchow R.: Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen, Verh. Phys. Med. Gesellsch. Würzburg 2, (1851) 230- 271
6. Junker R., Nonsyndromale Kraniosynostosen: Einfluss des Operationszeitpunktes auf die Entwicklung, (2002) 9
7. Zöller J., Kraniofaziale Chirurgie: Diagnostik und Therapie kraniofazialer Fehlbildungen, (2003) 3-5 und 25, 29- 32, 111
8. Collmann H.: Diagnostik der Craniostenose. Untersuchung über die Auswirkung prämaturner Nahtsynostosen auf das Neurokranium und den intracraniellen Raum. Med. Habilitationsschrift; Würzburg, (1988) 6,16-17, 25
9. Marchac D., Renier, D.: Le front flottant. Traitement précoce des faciocraniostenoses. Ann. Chir. Plast. 24, (1979) 121
10. Mühling J., Reuther, J, Sörensen, N.: Operative Behandlung cranio- facialer Fehlbildungen., (1984) 1022- 1023
11. Kahl-Nieke B., Einführung in die Kieferorthopädie, (2010)
12. M. Rachwalski, B. Wollnik, W. Kress: Klinik und Genetik syndromaler und nichtsyndromaler Kraniosynostosen, medizinische Genetik, (2013)
13. Freudelsberger C., Castrillon Oberndorfer G., Hoffmann J., Engel M.: Isolierte, nichtsyndromale Kraniosynostosen, der MKG- Chirurg, (2014) 301-313

14. Schmittenebecher P.: Pädiatrische Chirurgie, (2011) 12
15. Fischer J.J.: Fronto-orbitale Mobilisation bei Kraniosynostosen im Säuglingsalter (2004) 6,16-17, 25
16. Kantaputra PN, Klopocki E: Mesomic dysplasia Kantaputra type is associated with duplications of the HOXD locus chromosome 2q, European journal of human genetics, (2010)
17. Jünger A.: Cephalometrische Untersuchungen bei Kindern mit Scaphocephalus, (2005) 8-9, 10-11
18. David Lisa R. MD, Genecov, David G. MD; Camastra, Allison A. BS; Wilson, John A. MD; Argenta, Louis C. MD: Positron Emission Tomography Studies Confirm the Need for Early Surgical Intervention in Patients with Single-Suture Craniosynostosis, Journal of craniofacial surgery, (1999)
19. Gregory P.L.: The incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis following primary surgery, Journal of Neurosurgery, (2015)
20. Mühling J., Reuther, J, Sörensen, N.: Operative Behandlung cranio- facialer Fehlbildungen. Kinderarzt 15 (1984) 1022- 1023
21. Marchac D., Renier, D.: Craniofacial surgery for craniosynostosis, (1982) McCarthy, J.G., Glasberg, S.B., Cutting, C.B., Epstein, F.J., Grayson B.H., Ruff, G., Thorne C.H., Wisoff J., Zide B.M.: "Twenty- Year Experience with Early Surgery for Craniosynostosis: I. Isolated Craniofacial Synostosis-Results and Unsolved Problems". Plastic Reconstr. Surg., Aug 96 (1) (1995) 272- 283
22. Mühling J., Reuther, J, Sörensen, N.: Operative Behandlung cranio- facialer Fehlbildungen. Kinderarzt 15 (1984) 1022- 1023
23. Mühling J., Zöller, J.: Die Chirurgie kraniofazialer Fehlbildungen. Fortschr. Kiefer. Gesichtschir. 40 (1995) 72-77
24. Hayward R., Jones B., Dunaway D., Evans R.: The clinical Management of craniosynostosis, (2004), 263
25. Dandy W.E.: An operation for scaphocephaly. Arch. Surg. 47 (1943) 247- 249
26. Lohbichler H.: Die operative Versorgung prämaturer Kraniosynostosen in einer multidisziplinären Arbeitsgruppe, (2009)
27. Tahiri et al., 2015, Teichgraeber et al. 2014 & Han et al 2016.

28. Esparza J., Hinojosa J., Carcia- Recuero I., Romance A., Pascual B., Martinez de Aragon A.: Surgical Treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases, *Neurochirurgia*, Vol. 19, (2008) 509-529
29. Whitaker L.A., Bartlett, S.P., Schut, L., Bruce, D.: Craniosynostosis: An analysis of the timing, treatment and complications in 164 consecutive patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 73 (1987) 195-206
30. Murray D.J., Michael O. Kelleher, Mc Gillivray A., Allcutt D., Earley M.J.: Sagittal synostosis: A review of 53 cases of sagittal suturectomy in one unit, *Journal of Plastic, Reconstructive & Anaesthetic Surgery*, (2006) 991- 997
31. Schmidt Chr.: Komplikationsanalyse der frontoorbitalen Mobilisation bei Kraniostenosen, Eine retrospektive Studie (2003)
32. Bender R., Lange ST.: Was ist der p-Wert, *Dtsch. Med Wochenschrift* (2001), 126
33. Farkas L.G.: *Anthropometry of the Head and Face in Clinical Practice*, Kap. 4, (1994), 2. Aufl. 71-77
34. Loveday et al.: CHOA Severity Scale CVAI Plagiocephalus, (2014)
35. Hubli E.H.: A Functional Aesthetic Approach to correcting the Sequelae of Sagittal Synostosis, *Semin Plast. Surgery*, (2014), 130-137
36. Fearon Jeffrey A., Emily B McLaughlin, John C. Kolar: Sagittal Craniosynostosis: Surgical Outcome and Long -Term Growth, *Journal for Plastic and Reconstructive Surgery* (2006) 532- 541
37. Carlisle M.P., Mehta S.T., Sykes K.J., Singhal V.K.: Serial head circumference and neurodevelopmental screening after surgical correction for single- suture and multiple – suture craniosynostosis, *Cleft Palate – Craniofacial Journal*, (2012) 177- 182
38. Seruya M., Shen S.H.: Three patterns of fronto-orbital remodeling for metopic synostosis: comparison of cranial growth outcomes., *plastic and reconstructive surgery* (2014)
39. Barszcz S., Boczar M., Sawicka E., Polec M., Madzik J.: Cephalic Index in the evaluation of surgical treatment of children with sagittal synostosis. Preliminary report, *Developmental Period Medicine*, (2014)
40. Panchal J.: *Sagittal Craniosynostosis Outcome Assessment for Two Methods and Timings of Intervention*, (1999)

41. Antunez Sue et al., Scaphocephaly: Part 1: Indices for Scaphocephalic Frontal and Occipital Morphology Evaluation: Long-Term Results, *The Journal of Craniofacial Surgery*, (2009)
42. Leikola J., Koljonen V.: Cephalic index correlates poorly with intracranial volume in non-syndromic scaphocephalic patients, *official journal of the international society for pediatric neurosurgery, Childs Nerv System*, (2014) 2097- 2102
43. Bagolini B., Campos EC, Chiesi C.: Plagiocephaly causing superior oblique deficiency and ocular torticollis, *Archives of ophthalmology*, (1982)
44. Vasco G, Baranello G, Ricci D, Salerni A, Tamburrini G, Amante R, Dickmann A, Di Rocco C, Velardi F, Mercuri E: Longitudinal assessment of visual development in non- syndromic craniosynostosis: a 1- year pre- and post-surgical study, *Arch Dis Child*, (2009) 932- 935
45. Long T.J., Bannink N., H-H Bredero- Boelhouwer, M.L.C. van Veelen, M.C. Bartels, L.L. Hoegeboom, L.L. Hoeve, F.R: Wolvius, M.H. Lequin, J.J.N.M. van der Meulen, L.N.A. van Aldrichen, J.M. Vaandrager, E.M. Ongkosuwito, K.F.M. Joosten, I.M.J. Mathijssen Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic- specific risk profile, *Journal of Plastic, Reconstructive and Anaesthetic Surgery*, (2010) 1635- 1641
46. YIN H., Dong X., Yang B.: A new three- dimensional measurement in evaluating the cranial asymmetry caused by craniosynostosis, *Surgical radiology anatomy*, (2015) 989-995
47. Thomas GP, Johnson D, Byren JC, Judge AD, Jayamohan J, Magdum SA, Richards PG, Wall SA, *J Neurosurg Pediatr*, The incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis following primary surgery, (2015)
48. Knapp Simon: Mental development and learning disorder in children with single suture craniosynostosis, (1993)
49. Mühlbauer W., Anderl, H.; Marchac, D.: Kraniofaziale Chirurgie bei komplexen Gesichts- und Schädelmissbildungen. *Dtsch. Ärztebl.* 80 (1983b) 25- 33
50. Mühlbauer W., Anderl, H.; Marchac, D.; Trappe, A.: Plastische Chirurgie komplexer Gesichts- und Schädelmissbildungen. *Chir. praxis* 32 (1983/84) 89-110
51. Mühlbauer W., Anderl, H.; Marchac, D.: Kraniofaziale Chirurgie bei komplexen Gesichts- und Schädelmissbildungen. *Munch. Med. Wochenschr.* 126 Nr.14 (1984) 405-409
52. Mühlbauer W., Heeckt, P.; Anderl, H.: Plastische Korrektur komplexer Schädel-

Gesichtsmißbildungen. Eine Übersicht für den Geburtshelfer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 11 (1989) 931-1024

53. Mühlbauer W., Anderl, H.; Twerdy, K., Zanon, E.; Öhler, K.: Craniofaciale Chirurgie (Erfahrungen der Arbeitsgemeinschaft Innsbruck- München seit 1978). Acta Chir. Austriaca 4 (1994) 179-182

54. McCarthy, J.G., Glasberg, S.B., Cutting, C.B., Epstein, F.J., Grayson B.H., Ruff, G., Thorne, C.H., Wisoff, J., Zide, B.M.: "Twenty- Year Experience with Early Surgery for Craniosynostosis: II. The Craniofacial Synostosis Syndromes and Pansynostosis- Results and Unsolved Problems". Plastic Reconstr. Surg., Aug 96 (1) (1995) 284-298

55. Hankinson Todd C., Elizabeth J. Fontana, Richard C.E. Anderson, Nell A. Feldstein: Surgical treatment of single- suture craniosynostosis: an argument for quantitative methods to evaluate cosmetic outcomes: A review, (2010), 193- 197

56. Michel C., Mühling, J., Reinhart, E.; Collmann, H., Kübler, N., Meier, J., Reuther, J.: Langzeitergebnisse nach Le-Fort-III-Osteotomie bei syndromgebundenen Kraniostenosen. In: „Plastische und Wiederherstellungschirurgie“, Schmelzle, R., Bschorer, R. (Hrsg.), Uni-med, Lorch, 1996, 695-701

57. Kunz M., Lehner M.: Neurodevelopmental and esthetic results in children after surgical correction of metopic suture synostosis: a single institutional experience, official journal of the international society for pediatric neurosurgery (2014)

58. Ricci D., Vasco G, Baranello G, Salerni A, Amante R, Tamburrini G, Dickmann A, Di Rocco C, Velardi F, Mercuri E: Visual function in infants with non- syndromic craniosynostosis, Developmental Medicine and Child Neurology, (2007) 574- 576

59. Tessier P.: Osteotomies totale de la face: syndrome de Crouzon, syndrome d' Apert; oxycéphalies, scaphocéphalies, turricéphalies. Ann. Chir. Plast. 12 (1967) 273- 279

60. Tessier P.: Relationships of craniostenosis to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses. (A study with therapeutic implications). Plast Reconstr. Surg. 48 (1971a) 224- 234

61. Tessier P.: The definitive plastic surgery treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Plast. Reconstr. Surg. 48 (1971b) 419- 442

62. Sandeep Sood, Arlene Rozzelle, Blerina Shaqiri, Natasha Sood, Steven D. Ham: Effect of molding helmet on head shape in nonsurgical treated sagittal craniosynostosis, Journal of Neurosurg. Pediatrics 7, (2001): 627- 632,

63. Eckstein P.P.: Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler, (2006)
64. Sachs L., Hedderich J., Angewandte Statistik – Methodensammlung mit R, (2006) 310-335, 520-550
65. Hummel P.: Impacting infant head shapes, Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, (2005)
66. Hatzinger R., Nagel H: Statistik mit SPSS. Fallbeispiele und Methoden, (2013) 320-333
67. Fahrmeir L., Künstler R., Pigeot I., Tutz G.: Statistik – Der Weg zur Datenanalyse, (2001) 52
68. Acta Paediatric: 2011, 100: e28–33; Voigt et al. 2006, Geburtshilfe Frauenheilkunde, 66: 956–970
69. Boyd B.: Children, Development and Education: Cultural, Historical, Anthropological, (1962), 106
70. Field A.: discovering statistics using IBM SPSS, (2013) 15-17
71. Lang G.: Einteilung der Schädel-Hirn Verletzungen (1985) 153-155

Danksagung

Ich möchte mich bei Professor Dr. med. Hans-Georg Dietz für die freundliche Überlassung des Themas und der Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit am Dr. von Haunerschen Kinderspital bedanken. Ihm und meinem Betreuer, Dr. med. Markus Lehner, danke ich für die Betreuung dieser Arbeit, für ihre Anregungen und Ratschläge, sowie für ihre Hilfe bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt meinen Eltern, insbesondere meinem Vater, der zur rechten Zeit den richtigen Telefonanruf entgegengenommen hat, und meiner Mutter, sowie meiner Schwester Zita, die mich in allem immer unterstützt und bestärkt haben.

Vielen Dank an meinen Ehemann für seine vielen Ideen und tatkräftige Hilfe bei der Gestaltung des Layouts.

Anhang

1. Perzentilen

Perzentile für Kopfumfang (in cm) bei Jungen im Alter von 0 Monaten bis 18 Jahren

Alter	P3	P10	P25	P50 (Median)	P75	P90	P97
0 Monate	32,93	33,66	34,48	35,39	36,30	37,12	37,93
1 Monat	36,04	36,69	37,36	38,12	38,95	39,66	40,38
2 Monate	37,90	38,51	39,14	39,87	40,65	41,35	42,08
3 Monate	39,35	39,92	40,53	41,23	41,97	42,67	43,40
4 Monate	40,17	40,75	41,37	42,09	42,85	43,57	44,31
5 Monate	40,97	41,57	42,21	42,94	43,72	44,45	45,20
6 Monate	41,72	42,34	42,99	43,74	44,53	45,28	46,05
7 Monate	42,40	43,03	43,70	44,47	45,27	46,03	46,81
8 Monate	42,99	43,63	44,31	45,10	45,92	46,68	47,47
9 Monate	43,48	44,14	44,83	45,63	46,46	47,24	48,03
10 Monate	43,89	44,56	45,26	46,07	46,91	47,69	48,50
11 Monate	44,23	44,91	45,62	46,44	47,29	48,08	48,89
12 Monate	44,54	45,22	45,94	46,77	47,63	48,42	49,24
15 Monate	45,27	45,98	46,73	47,58	48,45	49,26	50,09
18 Monate	45,90	46,63	47,39	48,26	49,16	49,98	50,82
21 Monate	46,40	47,15	47,93	48,82	49,73	50,56	51,40
2 Jahre	46,80	47,57	48,37	49,27	50,19	51,03	51,87
2,5 Jahre	47,35	48,14	48,96	49,88	50,81	51,66	52,52
3 Jahre	47,73	48,54	49,37	50,31	51,25	52,11	52,97
3,5 Jahre	48,06	48,88	49,72	50,66	51,62	52,48	53,35
4 Jahre	48,35	49,18	50,03	50,99	51,95	52,82	53,69
4,5 Jahre	48,62	49,46	50,32	51,29	52,25	53,13	54,00
5 Jahre	48,87	49,72	50,59	51,56	52,54	53,42	54,29
5,5 Jahre	49,10	49,97	50,84	51,82	52,80	53,69	54,57
6 Jahre	49,32	50,19	51,07	52,06	53,04	53,93	54,82
6,5 Jahre	49,53	50,40	51,30	52,29	53,28	54,18	55,06
7 Jahre	49,73	50,62	51,52	52,52	53,51	54,41	55,30
7,5 Jahre	49,94	50,83	51,74	52,74	53,75	54,65	55,54
8 Jahre	50,13	51,03	51,94	52,96	53,96	54,87	55,76
8,5 Jahre	50,31	51,22	52,14	53,16	54,17	55,08	55,98
9 Jahre	50,47	51,39	52,31	53,34	54,36	55,27	56,17

9,5 Jahre	50,62	51,55	52,48	53,51	54,53	55,45	56,35
10 Jahre	50,77	51,71	52,64	53,68	54,71	55,62	56,53
10,5 Jahre	50,92	51,86	52,80	53,84	54,87	55,79	56,70
11 Jahre	51,06	52,00	52,95	54,00	55,03	55,96	56,86
11,5 Jahre	51,21	52,16	53,11	54,16	55,20	56,13	57,04
12 Jahre	51,38	52,34	53,30	54,36	55,40	56,33	57,24
12,5 Jahre	51,59	52,56	53,53	54,59	55,64	56,58	57,49
13 Jahre	51,84	52,82	53,80	54,87	55,93	56,87	57,78
13,5 Jahre	52,10	53,10	54,08	55,17	56,23	57,18	58,09
14 Jahre	52,35	53,36	54,36	55,45	56,52	57,47	58,39
14,5 Jahre	52,59	53,60	54,61	55,71	56,79	57,74	58,67
15 Jahre	52,80	53,83	54,85	55,95	57,04	58,00	58,92
15,5 Jahre	53,01	54,05	55,07	56,19	57,28	58,24	59,17
16 Jahre	53,19	54,24	55,27	56,39	57,49	58,45	59,39
16,5 Jahre	53,34	54,40	55,44	56,57	57,66	58,63	59,57
17 Jahre	53,45	54,51	55,56	56,69	57,79	58,76	59,70
17,5 Jahre	53,54	54,60	55,65	56,78	57,89	58,86	59,80
18 Jahre	53,62	54,68	55,74	56,87	57,98	58,95	59,89

Perzentile für Kopfumfang (in cm) bei Mädchen im Alter von 0 Monaten bis 18 Jahren

Alter	P3	P10	P25	P50 (Median)	P75	P90	P97
0 Monate	32,32	33,03	33,84	34,74	35,64	36,44	37,24
1 Monate	34,94	35,60	36,37	37,10	37,90	38,66	39,48
2 Monate	36,65	37,28	37,88	38,74	39,47	40,20	40,88
3 Monate	37,85	38,46	39,10	39,84	40,60	41,31	42,04
4 Monate	38,71	39,33	39,99	40,74	41,52	42,25	43,00
5 Monate	39,54	40,18	40,85	41,62	42,42	43,16	43,92
6 Monate	40,32	40,97	41,65	42,44	43,25	44,01	44,79
7 Monate	41,01	41,67	42,37	43,17	44,00	44,77	45,56
8 Monate	41,61	42,28	42,99	43,80	44,64	45,43	46,23
9 Monate	42,11	42,79	43,51	44,33	45,18	45,98	46,79
10 Monate	42,53	43,22	43,94	44,77	45,63	46,44	47,25
11 Monate	42,88	43,58	44,31	45,14	46,01	46,82	47,64
12 Monate	43,18	43,88	44,62	45,47	46,34	47,15	47,98
15 Monate	43,95	44,67	45,43	46,29	47,18	48,01	48,85
18 Monate	44,56	45,29	46,06	46,93	47,83	48,67	49,52
21 Monate	45,03	45,77	46,54	47,43	48,34	49,19	50,05

2 Jahre	45,45	46,20	46,99	47,88	48,81	49,66	50,53
2,5 Jahre	46,19	46,95	47,75	48,67	49,60	50,47	51,35
3 Jahre	46,71	47,49	48,30	49,22	50,17	51,05	51,93
3,5 Jahre	47,07	47,86	48,68	49,61	50,57	51,45	52,35
4 Jahre	47,38	48,18	49,00	49,94	50,91	51,79	52,69
4,5 Jahre	47,69	48,49	49,32	50,27	51,24	52,13	53,04
5 Jahre	48,01	48,82	49,65	50,61	51,58	52,48	53,39
5,5 Jahre	48,31	49,12	49,97	50,93	51,91	52,82	53,73
6 Jahre	48,58	49,40	50,25	51,22	52,20	53,12	54,04
6,5 Jahre	48,81	49,64	50,49	51,46	52,46	53,37	54,30
7 Jahre	48,99	49,82	50,68	51,65	52,65	53,57	54,49
7,5 Jahre	49,14	49,97	50,83	51,81	52,81	53,73	54,66
8 Jahre	49,29	50,13	50,99	51,97	52,98	53,90	54,83
8,5 Jahre	49,47	50,30	51,17	52,16	53,16	54,09	55,03
9 Jahre	49,66	50,50	51,37	52,36	53,37	54,30	55,24
9,5 Jahre	49,87	50,72	51,59	52,59	53,61	54,54	55,48
10 Jahre	50,12	50,97	51,85	52,85	53,87	54,81	55,76
10,5 Jahre	50,37	51,23	52,11	53,12	54,15	55,09	56,04
11 Jahre	50,61	51,47	52,36	53,37	54,40	55,35	56,31
11,5 Jahre	50,84	51,71	52,60	53,62	54,66	55,61	56,57
12 Jahre	51,07	51,95	52,85	53,87	54,91	55,87	56,83
12,5 Jahre	51,31	52,19	53,10	54,12	55,17	56,13	57,10
13 Jahre	51,53	52,41	53,32	54,36	55,41	56,37	57,34
13,5 Jahre	51,72	52,61	53,52	54,56	55,61	56,58	57,55
14 Jahre	51,86	52,75	53,67	54,71	55,77	56,74	57,71
14,5 Jahre	51,94	52,83	53,75	54,79	55,85	56,82	57,80
15 Jahre	51,99	52,88	53,80	54,84	55,91	56,88	57,86
15,5 Jahre	52,03	52,92	53,85	54,89	55,95	56,93	57,90
16 Jahre	52,07	52,96	53,88	54,93	55,99	56,97	57,94
16,5 Jahre	52,08	52,97	53,90	54,94	56,00	56,98	57,96
17 Jahre	52,10	53,00	53,92	54,97	56,03	57,01	57,98
17,5 Jahre	52,14	53,04	53,97	55,01	56,08	57,05	58,03
18 Jahre	52,19	53,09	54,01	55,06	56,12	57,10	58,08

2. Eidesstattliche Versicherung

Ferrari-von Klot Felicitas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kraniosynostosen nach chirurgischer Versorgung: Eine retrospektive Analyse bezüglich des kosmetischen Outcomes sowie Vergleich cephalometrischer Messwerte (prä- und postoperativ)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 24.01.2019

Felicitas Ferrari-von Klot

Unterschrift Doktorandin/Doktorand